ZUR VERTRÄGLICHKEIT VON PROBION BEI DALMATINERN UND BEAGLE

PETER GALLENMÜLLER

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0017

Aus dem Institut
für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. J. Gropp

ZUR VERTRÄGLICHKEIT VON PROBION BEI DALMATINERN UND BEAGLE

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München

von

PETER GALLENMÜLLER

aus Augsburg

München 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan : Prof. Dr. W. Leidl

Referent : Prof. Dr. J. Gropp

Korreferent : Priv. Doz. Dr. Dr.habil. Ch. Ring

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS SEITE

1	**EINLEITUNG**	1
2	**LITERATUR**	3
2.1	Probion und Zulassung	3
2.2	Verträglichkeitsuntersuchungen	8
2.3	SCP und Hunde	12
3	**VERSUCHSPLANUNG UND - ABLAUF**	14
3.1	Versuchsplan	14
3.1.1	Versuchsfragestellung	14
3.1.2	Versuchsanlage	14
3.1.3	Versuchsdauer	15
3.1.4	Tiermaterial	15
3.1.5	Versuchskriterien	15
3.1.6	Gesundheitsstatus	17
3.1.7	Versuchsauswertung	18
3.2.	Tierhaltung	18
3.3	Fütterung	20
3.4	Versuchsdurchführung	28
3.5	Versuchsverlauf	28
4	**EIGENE UNTERSUCHUNGEN**	34
4.1	Methodik	34
4.2	Ergebnisse	37
5	**KLINISCHE UND PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN**	42
5.1	Methodik	59
5.2	Ergebnisse klinischer Untersuchungen	60
5.3	Ergebnisse pathologischer Untersuchungen	77
6	**DISKUSSION**	82
7	**ZUSAMMENFASSUNG**	90
	SUMMARY	92
8	**LITERATURVERZEICHNIS**	94

1 EINLEITUNG

Der Einsatz von Einzellerbiomasse (Single Cell Protein) in der Tierernährung ist relativ alt (z.B. Bierhefe, Torulahefe). Erst die Erzeugung von Single Cell Protein in großtechnischem Maßstab zur ausschließlichen Verwendung als Proteinquelle in der tierischen, vielleicht auch menschlichen Nahrung haben zu einem neuen Problembewußtsein geführt.

Ausschlaggebend hierfür waren eine ungenügende Definition des Ausgangsproduktes (Rohöl, BP - Hefe Produkt), Befürchtungen hinsichtlich möglicher Kontaminationen mit pathogenen Fremdkeimen während der Fermentation, sowie die weitgehend offene Frage, ob beim Einsatz höherer Konzentrationen an Single Cell Protein im Futter kurz- oder langfristig Nebenwirkungen zu erwarten wären.

Single Cell Proteine unterliegen deshalb vor einer Zulassung als Futtermittel auch einer eingehenden pharmakologisch-toxikologischen Prüfung.

Obwohl in der Europäischen Gemeinschaft bakterielles Single Cell Protein auf Methanol-Basis als Futtermittel zugelassen ist, scheint es doch sinnvoll, gleichartige Produkte verschiedener Hersteller gesondert zu prüfen. Dies gilt zumindest für das Entwicklungsstadium vorhandener SCP - Präparate.

Im Rahmen grundlegender Untersuchungen über den Nukleinsäurestoffwechsel bei SCP - gefütterten Dalmatinern wurden Organveränderungen (insbesondere an Schilddrüse und Herz) beobachtet (GIESECKE 1981, Jahresbericht des Institutes an das BMFT), deren eindeutige Zuordnung zur Proteinquelle in der Nahrung aus versuchstechnischen Gründen nicht möglich war.

Der sicheren Abklärung derartiger Nebeneffekte bei der Fütterung hoch SCP - haltiger Diäten kommt aber große Bedeutung zu. Dies unterstreichen entsprechende Empfehlungen von IUPAC und PAG zur Prüfung von Single Cell Protein.

Deshalb sollte PROBION (SCP der Firma Hoechst auf Methanolbasis) in einem 52 Wochen-Versuch an Hunden auf seine Verträglichkeit geprüft werden.

Die Vielfalt der heute bei einem Verträglichkeitsversuch zu erfassenden physiologischen, biochemischen, klinischen und letztlich auch morphologischen Parameter zwingt in der Versuchsdurchführung zur Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen.

Versuchsdurchführung und Versuchsergebnisse werden in der vorliegenden Arbeit insgesamt angesprochen, um dem Leser eine Beurteilung des Gesamtversuchs zu ermöglichen.

Die eigenen Untersuchungen beziehen sich ausschließlich auf das gleichnamige Kapitel sowie die Versuchsdurchführung.

Die Untersuchungen wurden vom BMFT gefördert.

2 LITERATUR

2.1. Probion und Zulassung

Seit einigen Jahren arbeitet die Firmengruppe Hoechst/Uhde an der Entwicklung und Herstellung von Einzellerprotein bakterieller Herkunft. Das Hauptaugenmerk bei der Durchführung dieses Projekts richtete sich dabei vor allem auf die Anwendung modernster Fermentationstechnik, die Auswahl geeigneter Mikroorganismen und nicht zuletzt auf die Untersuchung und Veredelung des mikrobiellen Rohprodukts.

Die Grundlage jeder biotechnisch-mikrobiologischen Entwicklung stellt zunächst der zu verwendende Mikroorganismus dar, der in Sreening- Programmen vorgegebene Forderungen erfüllen muß. Durch die Kombination mit geeigneten Substraten sind damit die biologischen und technischen Rahmenbedingungen des Herstellungsprozeßes abgesteckt (W. SAMBETH, U. FAUST; 1978).

Als Sreening- Parameter wurden die Substratausbeute, der Proteingehalt, die Wachstumstemperatur, die Toxizität und die Wachstumsrate festgelegt. Methanol wurde als alleinige Kohlenstoff- und Energiequelle eingesetzt. Als Produktionsstamm ging aus diesem Screening ein Methylomonas-Stamm - METHYLOMONAS CLARA - mit obligat methylotrophen Eigenschaften hervor (U. FAUST, P. PRÄVE, M.SCHLINGMANN; 1980).

Ganz allgemein verläuft die Herstellung der Biomasse in der Weise, daß das Energie- bzw. Kohlenstoffsubstrat Methanol mit Mineralstoffen, Phosphat und einem Sickstoffträger wie Ammoniak dosiert unter Luftzufuhr und bei konstanter Temperatur vermischt wird. Die Mikroorganismen setzen dann dieses Substratgemisch zur eigenen Vermehrung ein und damit in proteinreiche Biomasse um.

Die über elektronische Analysengeräte kontrollierte Zugabe von Substraten, Temperatur- und pH- Konstanz sowie der Abzug von Kulturlösung gewährleisten einen kontinuierlichen Produktionsablauf und die gleichbleibende Qualität des Produktes. (W. SAMBETH, U. FAUST; 1978)

Die in wäßriger Phase vorliegende Biomasse wird daraufhin in mehreren Schritten aufbereitet. Nach einer mechanischen Entwässerung mit Rückführung der abgetrennten Wasserphase in den Prozeß wird das Produkt thermolysiert und getrocknet. Dabei entsteht neben dem getrockneten Produkt Abwärme und gasförmiges Kohlendioxid.

Wird die Zusammensetzung des Produktes mehr durch die Fermentationsparameter (Substratgehalte, Durchflußrate, pH -Wert und Temperatur) bestimmt, so hängt dessen Qualität entscheidend von den Aufbereitungsmethoden ab. Im Besonderen gilt dies für die Wertigkeit und Verfügbarkeit des Proteinanteils.

Mit dem gewonnenen Rohbiomasseprodukt steht im allgemeinen schon ein fütterungstaugliches Erzeugnis zur Verfügung, das jedoch zur Verbesserung des Produktes und für spezielle Anwendungen, wie z.B. im Lebensmittelbereich, weiter veredelt werden kann bzw. muß.

Dabei geht es einerseits darum, unerwünschte Nebenkomponenten abzutrennen (Nukleinsäuren, Fette), zum anderen müssen möglicherweise abträgliche Anteile zerstört oder inaktiviert werden (z.B. Lipopolysaccharide der Zellwand).

Bekanntlich beinhalten gerade Single Cell Proteine bakterieller Herkunft einen relativ hohen Anteil an Nukleinsäuren, der bei den Probion- Präparationen zwischen 6 und 12 % der Trockenmasse liegt. Der Anteil im Endprodukt ist direkt proportional der Durchflußrate während der Fermentation (U. FAUST, P. PRÄVE, M. SCHLINGMANN; 1980).

Beim Menschen und bei einigen Tierspezies (anthropoide Primaten, Dalmatiner) stellt die Nukleinsäurefraktion einen problematischen Anteil in der Nahrung bzw. im Futter dar.

Der Mensch und die Primaten bauen Purinkörper aus Nukleinsäuren nur bis zum Urat ab, denn diesen Arten ist das in den Leberzellen lokalisierte Enzym Uricase phylogenetisch verlorengegangen. Beim Dalmatiner hingegen sind enzymatische Aktivitäten festzustellen, der Abbau von Urat zu Allantoin (wie bei den meisten anderen Säugetieren) ist jedoch wegen eines vermuteten Transportdefekts der Leberzellmembran nur geringfügig möglich (S. GÄBLER; 1981).

Nahrungspurine erhöhen, im Übermaß zugeführt, den Plasmaharnsäurespiegel deutlich. Dies ist nachweislich eng mit einem erhöhten Gichtrisiko korreliert. Nahrungspurine sind deshalb bei den Spezies problematisch, die daraus nur die schwerlösliche Harnsäure und nicht das leichtlösliche Allantoin zur Ausscheidung herstellen (A. GRIEBSCH, W. KAISER; 1980).

Mit Hilfe von neuen Aufschluß- und Extraktionsverfahren lassen sich jedoch heute die wenig erwünschten Nukleinsäure- und Lipidkomponenten problemlos abtrennen, so daß ein hochproteinhaltiges (90- 92% Aminosäuren), veredeltes Produkt mit nur geringem Nukleinsäure- (1-1,5%) und Fettgehalt (< 1%) anfällt, das eine hohe, in Tierversuchen reproduzierbare, biologische Qualität gewährleistet (M. SCHLINGMANN, U. FAUST, P. PRÄVE; 1980).

Wurden die relativ hohen Nukleinsäuregehalte von SCP wegen der geschilderten Risiken schon von Anfang an kritisch betrachtet, so schienen vom Lipidanteil keine negativen Einflüße erwartet werden zu müssen.

Untersuchungen verschiedener Produktchargen aus Methylomonas-clara ergaben einen niedrigen Anteil an Unverseifbarem im Rohfett. In der Regel wird dieser Fraktion in höherer Konzen-

tration ein Einfluß zugeschrieben , daß Futter nur ungern aufgenommen wird und eventuell die Verdaubarkeit der Rohnährstoffe abfällt. Damit liegt auch in Probion der Gehalt an Polyhydroxybutyrat (PHB), einem Teil der unverseifbaren Fraktion, sehr niedrig. Von PHB ist aus Rattenversuchen bekannt, daß es (allerdings bei mindestens 27 % in der Ration) letale Wirkung ausübt.

Wird der Lipidanteil grob aufgetrennt, so finden sich 15 % Neutralfette, 20 % Glykolipide und etwa 65 % Phospholipide. Eines der wichtigsten Kriterien bei der Beurteilung eines Fettes, das Fettsäuremuster, differiert bei den untersuchten Chargen aufgrund unterschiedlicher Fermentationsbedingungen. Die beiden C-16-Säuren, Palmitin- und Palmitoleinsäure machen etwa 90 % der Fettsäuren aus, ungeradzahlige sind nachzuweisen (W. RAMBECK, H. BECK; 1978).

Circa 50 % der Fettsäuren liegen gesättigt vor, eventuell toxische Cyclopropan- und Cyclopropenfettsäuren wurden nicht aufgefunden. Zusammenfassend lassen sich aus den Untersuchungen der Probionpräparationen keine unerwünschten Auswirkungen des Lipidanteils in Probion erwarten (W. TIEMEYER, W. RAMBECK; 1980).

Dem Einsatz von bakteriellem SCP hat, wie bei allen neuen Rohstoffquellen für Fütterung und Ernährung, eine Zulassung dieser Stoffe durch den Gesetzgeber vorauszugehen. Dies erfordert die Vorlage umfangreicher Studien über das Herstellungsverfahren, die ernährungsphysiologische Eignung und im Besonderen über die hygienisch toxikologische Unbedenklichkeit (H.J. OSLAGE, E. SCHULZ; 1981).

Die entsprechenden Untersuchungen werden sowohl an Labortieren, an landwirtschaftlichen Nutztieren als auch an Haustieren durchgeführt. Sie schließen die Prüfung auf Zusammensetzung und ernährungsphysiologische Eignung, wie auch auf mögliche toxische Effekte, Cancerogenität, Teratogenität, Mutagenität und Fertilität ein (K. KAEMMERER; 1974).

Am 19.7.1979 trat die 3.Änderungsverordnung zur Futtermittelverordnung vom 16.7.1976 in Kraft. Demnach wird gemäß Anlage 1, Spalte 1 zum § 3 der Verordnung BAKTERIENEIWEISS-M, ein Erzeugnis, das durch Trocknen der in der Nährlösung auf Methanolbasis vermehrten Bakterien der Gattung Methylomonas gewonnen wird und frei von fremden Stoffen ist, als Einzelfuttermittel zugelassen. Weitere Anforderungen beziehen sich auf die Zusammensetzung und besagen, daß das Produkt maximal 10 % Wasser und 9 % Rohfett, sowie mindestens 74 % Rohprotein beinhalten solle. Anzugebende Inhaltsstoffe sind neben Rohprotein- und Rohfettgehalt der Anteil an Rohasche. Der Rohfasergehalt darf zusätzlich angegeben werden.

Die Anforderungen der Futtermittelverordnung werden damit auch von den PROBION- Präparationen von Hoechst/Uhde erfüllt.

2.2 Verträglichkeitsuntersuchungen

Ein Ziel der Entwicklung neuer mikrobieller Verfahren zur Proteingewinnung liegt in der Verwendung der Produkte auf dem Nahrungs- und Futtermittelsektor. Dazu müssen diese gründlichen Prüfungen unterzogen werden.

Deshalb wurden von der Protein Advisory Group (PAG) der UNO, einer interdisziplinären, international anerkannten Expertengruppe, welche die UNO und ihre Unterorganisationen über technische, ökonomische, soziale und verwandte Aspekte weltweiter Ernährungsprobleme berät, seit 1970 Richtlinien mit Empfehlungscharakter herausgegeben, die für die Einschätzung neuer Proteinquellen - hier mikrobieller Art - behilflich sein sollen.

Dabei wurden sogenannte vorklinische Tests mit ernährungsphysiologischen, klinischen und pathologischen Untersuchungen sowie Reproduktion, Laktation, Teratogenese und Cancerogenese betreffende Versuche an bestimmten Modelltierspezies vorgeschlagen (PAG Guideline No. 6).

Daneben wurden zusätzlich für die tierische Ernährung Höchstmengen an kontaminierenden Mikroorganismen, möglicherweise gefährlichen Produktionsrückständen und Verunreinigungen z.B. von Schwermetallen oder Benzpyrenen im SCP festgelegt, sowie eine Gesamtnährstoffanalyse gefordert (PAG Guideline No. 15). Ähnliche Leitlinien wurden auch von der IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) publiziert (HOOGERHEIDE, YAMADA, LITTLEHAILES, OHNO; 1979).

1970 veröffentlichten DE GROOT et al. Ergebnisse über Studien an Ratten, die mit aus Erdöl gewonnener Hefe in verschiedenen Gehaltsstufen (10 %, 20 %, 30 %) in der Ration gefüttert wor-

den waren. Dabei wurden hinsichtlich Wachstum, Mortalität und Morphologie keine Unterschiede zwischen Sojakontrollgruppen und den Testgruppen festgestellt, während im Blutbild eine Leukozytose der 30 % Hefegruppe auftrat, die bei allen anderen Gruppen nicht beobachtet wurde ($p < 0,01$).

Fünf Jahre später wurde bei erweiterter Versuchsanlage (zusätzliche Untersuchungen auf Tumorhäufigkeit und Fertilität) eine leichte Erhöhung der Plasma- GOT und - AP sowie eine höhere Tumorhäufigkeit (Gesamtzahl mehrerer untersuchter Organe) der männlichen Tiere bei der 30 % Testgruppe gefunden, die aber als altersbedingt und nicht abhängig von der Behandlungsart angesehen wurde.

Ebenso wie DE GROOT et al. beschäftigte sich auch ENGEL(1972) mit den Auswirkungen hoch SCP - haltiger Diäten auf Ratten (10 % bis 30 % Hefe in der Testration).

Neben klinischen, klinisch-chemischen und pathologischen Untersuchungen wurden Multigenerationsstudien durchgeführt, die mögliche Effekte auf Fruchtbarkeit, Mutagenität und Teratogenität von SCP im Futter aufdecken sollten.

Unter anderem wurde eine signifikante Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) der männlichen Tiere aller drei Versuchsgruppen und niedrigere Leber- und Nierengewichte der männlichen Tiere auf der 30 % Hefestufe gefunden. Alle Versuchsgruppen zeigten eine hohe Tumorhäufigkeit, besonders in der Lunge und in lymphoretikulären Organen.

1980 wurden von HANSSEN und FARSTAD biologische Auswirkungen von bakteriellem SCP im Futter bei Mastschweinen beobachtet, wobei der Anteil von Einzellerbiomasse auf Methanolbasis im Futter bei 9 % und 25 % angesetzt war.

Die Tiere der 25 % Testration zeigten neben einer leichten Leukozytose eine signifikante Erhöhung des Plasmaharnsäurespiegels, die auf den hohen Nukleinsäuregehalt von bakteriellem SCP zurückgeführt wurde.

Im gleichen Jahr führten FARSTAD et al. (1980) einen gleichartigen Versuch an Mastschweinen mit 2 verschiedenen, höheren Dosierungen (29 % und 41 %) an bakteriellem SCP (auf Methanolbasis) bei gleichem Rohproteinanteil durch. Gegenüber einer Soja-Kontrollgruppe und der 41 % SCP-Gruppe blieb die 29 % SCP-Gruppe in täglichen Zunahmen und Futterverwertung zurück.

Bei der histopathologischen Untersuchung wurden in der 29 % SCP-Gruppe Nierenveränderungen in Form von fibrotischen und entzündlichen Prozessen im Nierenbecken und im periglomerulären Gewebe festgestellt.

Veränderungen an den Nieren traten vereinzelt auch in den beiden anderen Gruppen auf, waren aber weniger ausgeprägt und bestanden in Epithelproliferationen am oberen Nephronteil.

Bei Experimenten an Hühnern, deren Futter in etwa ebenso hohe Konzentrationen an bakterieller Biomasse enthielt (24 % und 49 %), konnte FARSTAD (1980) keine genaue Ursache für relativ umfangreiche Leberveränderungen (Zirrhose) bei einzelnen Tieren der Testgruppe angeben, schloß jedoch Endotoxine als mögliche Ursache nicht aus.

Bis heute sind zahlreiche Untersuchungen zur Feststellung der Eignung von SCP als Futtermittel durchgeführt worden und haben den Produkten eine relative Unbedenklichkeit bescheinigt. Neuerdings wurden jedoch Ergebnisse bekannt, welche eine etwas vorsichtigere Beurteilung wieder nahelegen.

So zeigte KÜCHLE (1981) bei seinen Versuchen an Forellen, daß höhere SCP-Konzentrationen (aus Probion oder Pruteen, bis zu 100 % des Rationsproteins) zu markanten Verzehrs- und Wachstumsdepressionen führen. Dazu waren nach nur 8 Wochen Fütterungsdauer in der SCP- Gruppe Gallengangsadenome und -Carcinome aufgetreten, die aber wegen einer Aflatoxin-Kontamination des Futters (1ppb) nicht eindeutig zugeordnet werden konnten.

Bei weiteren ähnlichen Forellenversuchen von HOFFMANN und GROPP (1983) konnte jedoch eine onkogene Wirkung der auch hier verwendeten SCP-Produkte Pruteen und Probion nicht mehr angezweifelt werden. In einzelnen Versuchsgruppen erreichte die Tumorhäufigkeit bis zu 80 % (nach 26 Wochen Fütterung).

Seit längerem bekannt ist die Anti- Vitamin D Wirkung von Probion bei Hühnerküken. Dabei wird ein rachitisches Krankheitsbild erzeugt. Als Ursache dafür wird eine durch SCP hervorgerufene Diarrhoe mit nachfolgender Vitamin- D Malabsorption erörtert (GROPP et al. 1980).

Des Weiteren wurden von FUCHS (1982) Veränderungen an Leber und Dünndarm von Hühnerküken beobachtet, die aus lymphohistiozytären Infiltraten (Leber) und Erhöhungen der Organgewichte bestanden. Außerdem wurde eine Leukozytose beobachtet, die als Folge der SCP (Probion)- Belastung angesehen wurden. Die Befunde wurden als Abwehrreaktion des Körpers auf Fremdstoffe, möglicherweise aus dem SCP, gedeutet.

Es muß jedoch betont werden, daß alle letztgenannten Befunde der Münchner Arbeitsgruppe (GROPP et al., HOFFMANN und GROPP, KÜCHLE, FUCHS,) mit atypischen Experimentalrationen erzielt wurden, die in ihrem SCP-Gehalt (ca. 50 %) deutlich von praxisüblichen Futtermischungen abweichen.

2.3 SCP und Hunde

Untersuchungen über den Einsatz und die Leistungsfähigkeit von SCP bei landwirtschaftlichen Nutztieren liegen in großer Zahl vor. Die Möglichkeit zur Verwendung derartiger Produkte in der Ernährung von Haustieren (z.B. Fertigfutter für Hunde und Katzen) erfordert jedoch gerade hier wegen der längeren Lebenszeit Prüfungen dieser Produkte mit anders gerichteten Zielvorstellungen, bei denen weniger eine mögliche Sekundärtoxizität, als vielmehr direkte gesundheitliche Aspekte im Vordergrund stehen.

Im Jahre 1975 veröffentlichten NEWBERNE und YOUNG Ergebnisse über eine akute Toxizitätsstudie an mit Hefe gefütterten Beaglewelpen. Dabei erreichten die vier eingesetzten Testgruppen, jede mit unterschiedlich aufbereitetem SCP-Material gefüttert, in keinem Fall die Leistungen einer mit Casein als Haupteiweißquelle gefütterten Kontrollgruppe in den Testkriterien Lebendmassezunahme und Futterverwertung. Nur mit Hilfe eines teilweisen Ersatzes des Proteins in der Ration durch Casein (40 % Ersatz) konnten bei zwei Testgruppen ähnliche Ergebnisse erzielt werden.

Weder die histopathologische Untersuchung aller Organe und Gewebe, noch umfangreiche Blutuntersuchungen ergaben Veränderungen in den Testgruppen gegenüber der Kontrollgruppe, die diätbezogen gesehen und damit in Verbindung zur Fütterung mit Hefe-SCP gebracht werden konnten.

Untersuchungen der Firma ICI in Großbritannien zeigen ähnliche Tendenzen. Toxizitätsstudien an Beagle und Dalmatinern über 3 Monate und ein Jahr bestätigten die Unbedenklichkeit der verfütterten Einzellerbiomasse. Pruteen, ein Produkt aus Metylophilus methylotrophus, wurde dabei in extrem hohen Dosierungen (30 % bzw 60 %) im Futter gegenüber einer Caseinkontrolldiät eingesetzt. Klinik und Pathologie sowie Mutationsstudien ergaben keine negativen Befunde (D.A. STRINGER 1982).

Der Nukleinsäurestoffwechsel von Dalmatinern bei nutritiver Purinbelastung war Gegenstand der Untersuchungen von MAIER (1979) und GÄBLER (1981).

Dabei wurde der Einfluß purinreicher Diäten (10- 40 % Probion U 130) auf den Harnsäurestoffwechsel studiert, eine purinarme Caseindiät diente als Vergleichsfutter. Die Ergebnisse zeigten eine lineare Beziehung zwischen Purinaufnahme und Uratplasmakonzentration. Auch die renale Ausscheidung erhöhte sich mit steigender Purinaufnahme.

Nach mehr als 3- jährigen Fütterungs- und Stoffwechselversuchen der Arbeitsgruppe GIESECKE (1981, mit SCP- und Kontrolldiäten bei Dalmatinern im Wechsel) traten erste gesundheitliche Komplikationen in Erscheinung, als Ende 1979 eine fast 4 jährige Hündin und ein 1 jähriger Rüde aus deren Nachzucht kurz nacheinander verendeten. In beiden Fällen ergab der pathologische Befund u.a. Herzklappenfibrose, Nierenschäden, teils Ödematisierung der Lymphknoten, Struma und Tod infolge Herzveränderungen. Bereits ein Jahr zuvor war ein fast 3-jähriger Rüde plötzlich mit Symptomen verendet, die akutem Herzversagen glichen, ohne daß sich dieser Verdacht hatte pathologisch bestätigen lassen.

Gründliche klinische Untersuchungen der anderen Tiere ergaben teils Abweichungen von der physiologischen Norm: bei 5 von 10 Tieren Eosinophilie mit 3-4fach erhöhten Werten (trotz regelmäßiger Entwurmung und parasitologischer Kontrolle), systolische Herzgeräusche bei 3 von 4 Tieren der Nachzucht, die auch erniedrigte Hämatokrit-Werte aufwiesen, Struma bei 3 von 4 Hunden der Nachzucht bei gleichzeitig stark verändertem EKG. Da alle Tiere zeitweilig oder kontinuierlich SCP-Diäten erhielten, ist ein Zusammenhang mit der SCP-Aufnahme nicht auszuschließen. Allerdings waren einige Tiere (Nachzucht) miteinander verwandt, so daß eine familiäre Indisposition möglich erscheint.

3 VERSUCHSPLANUNG UND -ABLAUF

3.1 Versuchsplan

3.1.1 Versuchsfragestellung

Eine Langzeitverträglichkeitsstudie über ein Jahr mit Dalmatinern und Beagle als Versuchstieren sollte zeigen, ob die unerwartet aufgetretenen pathologischen Veränderungen in den Fütterungs -und Stoffwechselversuchen an Dalmatinern der Arbeitsgruppe Giesecke wiederholt und möglicherweise diätbezogen (und damit abhängig von der verwendeten Bakterienbiomasse im Futter) auftreten.

Neben pathologisch-anatomischen und pathologisch-histologischen Untersuchungen erschienen regelmäßige, klinische Erhebungen mit begleitender Labordiagnostik, Stoffwechseluntersuchungen (Nukleinsäurestoffwechsel) und ernährungsphysiologische Parameter (Wachstum) dazu geeignet, Aufschlüsse über erfaßbare Veränderungen und deren Ursachen zu geben.

In Anlehnung an die Versuche von GIESECKE et al. (1980) wurde neben einer Caseinkontrolldiät eine das Prüfprodukt PROBION in hoher Konzentration (39 %) enthaltende Testdiät verwendet (GÄBLER; 1981).

3.1.2 Versuchsanlage

Proteinquelle	Casein	SCP	Casein	SCP
Rasse	Beagle	Beagle	Dalmatiner	Dalmatiner
Tierzahl	10	10	8	8
Gruppenbezeichnung	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP

3.1.3 Versuchsdauer

Der gesamte Versuch dauerte etwa 14 Monate und gliederte sich in drei Abschnitte.

Die Vorperiode begann am 19.08.1981 mit der Anlieferung der ersten Tiere und endete mit Beginn des Hauptversuchs (26.10.1981). Der Hauptversuch wurde am 21.10.1982 beendet. Direkt im Anschluß daran erfolgte konsekutiv die Sektion der Tiere (letzter Sektionstag: 9.11.1982) im Institut für Tierpathologie der Universität München.

3.1.4 Tiermaterial

Der Versuch wurde mit 16 weiblichen Dalmatinern und 20 weiblichen Beagle durchgeführt. Die reinrassigen Tiere, die von anerkannten Züchtern aufgekauft wurden, waren bei Beginn des Hauptversuchs durchschnittlich 125 Tage (Dalmatiner) bzw. 117 Tage (Beagle) alt.

Bei den Dalmatinern handelte es sich um vier Gruppen von Geschwistervierlingen und zwei Gruppen von Geschwisterzwillingen. Bei den Beagle war eine Wurfzugehörigkeit nicht bekannt.

3.1.5 Versuchskriterien

Wachstum, Futterverzehr und Futterverwertung
Klinische Auswirkungen
Laborwerte zur klinischen Untersuchung
biochemische Veränderungen im Stoffwechsel
pathologisch-anatomische bzw. histologische Veränderungen

3.1.5.1 Wachstum, Futterverzehr und Futterverwertung

Die Tiere wurden einzeln zunächst 4 x in 2-wöchigem Abstand, dann alle 4 Wochen gewogen (bis 28. Woche). Bis Versuchsende wurde alle 6 Wochen gewogen (Schlußwiegung nach 5 Wochen).

Wiegetermine waren der 19.10.1981 (Gruppeneinteilung), der 09.11.1981, 23.11.1981, 07.12.1981, 21.12.1981, 18.01.1982, 15.02.1982, 15.03.1982, 13.04.1982, 06.05.1982, 21.06.1982, 02.08.1982, 13.09.1982 und 18.10.1982 (Schlußwiegung).

3.1.5.2 Bestimmung von Metaboliten des Nukleinsäurestoffwechsels und Glukose

In 6-wöchigem Turnus wurden die Plasmakonzentrationen von Metaboliten des Nukleinsäurestoffwechsels (Uracil, Cytosin, Xanthin, Hypoxanthin, Inosin, Guanosin, Harnsäure und Allantoin) und die Plasmakonzentration von Glukose ermittelt.

Blutentnahmetage waren der 08.12.1981, 09.12.1981 und 10.12.1981 (7. Woche); der 19.01.1982, 20.01.1982 und 21.01.1982 (13. Woche); der 02.03.1982, 03.03.1982 und 04.03.1982 (19. Woche); der 20.04.1982, 21.04.1982 und 22.04.1982 (26.Woche); der 20.07.1982, 21.07.1982 und 22.07.1982 (39. Woche); der 31.08.1982, 01.09.1982 und 02.09.1982 (45. Woche) und der 19.10.1982, 20.10.1982 und 21.10.1982 (52. Woche).

3.1.5.3 Klinische Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden von Personal der 1.Medizinischen Tierklinik der LMU München (Vorstand Prof. Dr. W. Kraft) durchgeführt. Die Tiere wurden zu Versuchsbeginn einer klinischen Einstellungsuntersuchung, dann alle 3 Monate einer klinischen Folgeuntersuchung unterworfen.

Die Untersuchung umfaßte eine allgemeine Routineuntersuchung, sowie die spezielle Untersuchung verschiedener Organsysteme (Herz-Kreislauf mit EKG, Atmung, Verdauung, Lymphsystem).

3.1.5.4 Laboruntersuchungen

Die Untersuchungen wurden von Personal der 1. Medizinischen Tierklinik der LMU München durchgeführt. Mit der klinischen Untersuchung wurden jeweils neben Blutstatus (Hämoglobin,

Leukozyten, Hämatokrit) und Differentialblutbild, die Plasmakonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, Glukose und Gesamteiweiß, sowie der Serumenzyme GOT, GPT, AP und -GT bestimmt. Stichprobenweise wurden Kot (Parasitenbefall) und Urin (Nierenfunktion) untersucht.

Untersuchungstermine waren der 20./21./22.10.1981 (Versuchsbeginn); 19./20./21.01.1982 (3 Monate); 20./21./22.04.1982 (6 Monate); 20./21./22.07.1982 (9 Monate); und der 19./20./21.10.1982 (12 Monate).

3.1.5.5 Pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Untersuchungen

Nach Beendigung des Hauptversuchs wurden die Tiere konsekutiv im Institut für Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München getötet und seziert. Die dabei aufgetretenen makroskopischen Veränderungen wurden erfaßt. Traten Abweichungen in einzelnen Geweben auf, so wurden diese histologisch untersucht. Ausführlich untersucht wurden bei allen Tieren folgende Gewebeproben: Herz mit Herzklappen, Lunge mit Bronchien, mehrere Lokalisationen (3) in der Leber, beide Nieren, die Milz, das Pankreas, Fundus- und Pylorusteil des Magens, Duodenum, Jejunum, Ileum, Cäcum, Kolon, Parotis, die Tonsillen, beide Ovarien , der Thymus, Bug- und Mesenteriallymphknoten, zwei Lokalisationen der Harnblase, des Uterus, der Schildrüsen, der Nebenschilddrüsen, die Nebennieren, die Aorta, die Trachea, der Ösophagus, ein Skelettmuskel, die Gallenblase, die Zunge, die Haut, ein Röhrenknochen, das Knochenmark, die Milchdrüse, die Augen, die Hypophyse, 5 Lokalisationen des Gehirns, 3 Lokalisationen des Rückenmarks und ein peripherer Nerv (N. Recurrens).

3.1.6 Gesundheitsstatus

Neben den erwähnten klinischen Untersuchungen wurden alle notwendigen Behandlungen erkrankter Tiere in der 1. Medizinischen Tierklinik der LMU-München durchgeführt und registriert. Leichtere Fälle wurden durch Institutspersonal behandelt. Tote Tiere gelangten im Institut für Tierpathologie der LMU München zur Sektion.

3.1.7 Versuchsauswertung

Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung angegeben ($\bar{x} \pm s$). Zur Prüfung auf die Zugehörigkeit zur gleichen Grundgesamtheit wurden jeweils zwei voneinander unabhängige Stichproben (KONTROLLE gegen SCP) dem parameterfreien U-Test unterzogen (WEBER, E. 1980).

3.2 Tierhaltung

3.2.1 Aufstallung

Jeweils 10 Tiere (Beagle) bzw. 8 Tiere (Dalmatiner) wurden in einem Zwinger mit Freiauslauf, Zwingerhütte mit Futterautomat, stroheingestreuten Boxen und Wärmequelle (Infrarotlampe) gehalten.

3 x pro Woche (zusätzlich nach Bedarf) wurden die Ställe und Ausläufe gereinigt und die Einstreu gewechselt.

3.2.2 Verteilung der Tiere auf die Behandlungsart

Nach dem Ausschluß von 4 Dalmatinern vom Versuch durch die klinische Einstellungsuntersuchung (s. 3.5 Versuchsverlauf) wurden insgesamt 20 Beagle- und 16 Dalmatinerhündinnen zu Beginn des Hauptversuchs in der Weise verteilt, daß korrespondierende Kontroll- und SCP-Gruppen gleiche bzw. annähernd gleiche Mittelwerte von Lebendmasse, Lebensalter, Hämoglobingehalt des Blutes, Hämatokrit, Leukozytenzahl und eosinophiler Granulozyten aufwiesen.

Wurfgeschwister bei den Dalmatinern wurden gleichmäßig auf die Kontroll- bzw. SCP-Gruppe verteilt. Die Zuordnung der Tiergruppen auf die Behandlungsart erfolgte nach Zufall.

Einen Überblick über die Verteilung der Tiere gibt Tabelle 1 mit durchschnittlichen Gruppenwerten bei Versuchsbeginn.

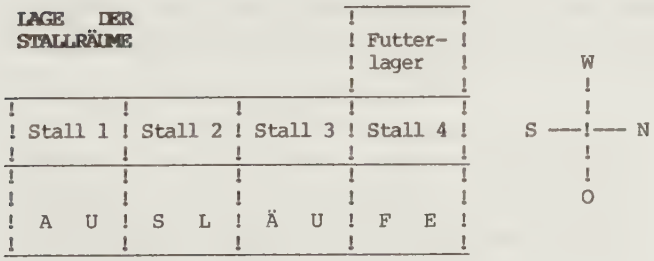
Tab. 1: **DURCHSCHNITTLICHE GRUPPENWERTE BEI VERSUCHSBEGINN**

Futter	Casein	SCP	Casein	SCP
Rasse	Beagle	Beagle	Dalmatiner	Dalmatiner
Tierzahl	10	10	8	8
Gruppenbezeichnung	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
LM (kg)	8,0	8,0	9,9	10,2
Harnstoff (mg/100 ml)	42	41	40	44
Glucose (mg/100 ml)	107	104	99	95
Hämoglobin (g/100 ml)	12,6	12,6	11,2	12,3
Hämatokrit (%)	40,8	40,8	36,2	38,6
GOT (U/l)	14	15	17	20
GPT (U/l)	20	25	19	25
γ-GT (U/l)	2,1	2,8	1,1	1,2
AP (U/l)	220	242	277	221
Leukozyten ($10^3/mm^3$)	12,1	12,3	10,7	11,4
Monozyten (%)	1,1	2,6	1,5	1,5
Lymphozyten (%)	32,1	34,0	25,1	33,0
Segm.kern. Granuloz. (%)	60,0	57,5	67,2	60,0
Eosinophile Granuloz. (%)	2,4	1,6	4,0	4,0
Stabkernige Granuloz. (%)	4,5	4,3	1,5	1,5

3.2.3 Verteilung der Gruppen auf die Ställe

Stall 1 : Beagle KON Stall 2 = Beagle SCP

Stall 3 = Dalmatiner KON Stall 4 = Dalmatiner SCP



3.3 Fütterung

3.3.1 Darreichungsform

Das Futter wurde pelletiert (Durchmesser 5 mm) über einen Futterautomaten angeboten.

3.3.2 Fütterungsregime

Die Fütterung erfolgte nach einem "Paired Feeding" System.

Dabei wurde den SCP-Gruppen das Futter täglich zur freien Aufnahme angeboten. Nicht verzehrte Futtermengen wurden täglich zur gleichen Zeit zurückgewogen. Die jeweilig korrespondierenden Kontrollgruppen erhielten dann die Verzehrsmenge der SCP-Gruppen der vergangenen 24 Stunden.

Konnten bei den Kontrollgruppen Futterreste zurückgewogen werden, so wurde umgekehrt verfahren, indem den SCP-Gruppen die Verzehrsmenge der Kontrollgruppen vorgelegt wurde und die Kontrollgruppe ad libitum gefüttert wurde.

Daraus resultierte eine über den gesamten Versuch gleiche Höhe der Futteraufnahme von SCP- und Kontrollgruppen.

3.3.3 Wasseraufnahme

Wasser stand zur freien Aufnahme zur Verfügung. Es wurde täglich gewechselt und in Nirosta-Tränkeschüsseln angeboten.

3.3.4 Kontrolle und Dokumentation

Futter- und Wasseraufnahme wurden täglich 2 x kontrolliert. Der Futterverzehr sowie besondere Beobachtungen wurden auf einem Tageszettel protokolliert.

3.3.5. Futtertypen

Ausgangspunkt für die Zusammensetzung der Futterrationen waren die Kontrolldiät und die "100 % SCP-Diät" aus den Stoffwechselversuchen von GIESECKE und Mitarbeitern mit Probion an Dalmatinern.

Während der Vorperiode wurde allen Tieren ein pelletiertes Trockenfutter angeboten, das in seiner Zusammensetzung dem späteren Kontrollfutter angeglichen war und als Haupteiweißträger 25 % Casein (Säurecasein, sprühgetrocknet, Hersteller Meggle GmbH, Reitmehring) enthielt.

Die Testdiät beinhaltete als Haupteiweißträger 39 % bakterielles SCP (Probion KG 196 bzw. KG 145, Hersteller: Hoechst/Uhde) und war wie die Kontrolldiät auf etwa 25 % verdauliches Protein und etwa 20.000 KJ Bruttoenergiegehalt pro kg Futter eingestellt.

3.3.6 Futterzusammensetzung

Nach den ersten Ergebnissen von Futteranalysen durch die LUFA Kiel vom 20.11.1981, die ein zu weites Calcium-Phosphor-Verhältnis, sowie einen zu geringen Gehalt an Kalium in der Kontrollration aufwiesen, wurde die Futterzusammensetzung mit den Chargen SCP-8 und Kontrolle-6 entsprechend geändert.

Untersuchungen von Chargenproben mit geänderter Futterzusammensetzung ergaben daraufhin befriedigende Ergebnisse. In der folgenden Tabelle 2 ist die Futterzusammensetzung angegeben.

Tabelle 2: **FUTTERZUSAMMENSETZUNG (%)**

Futtertyp	Vorperiode	SCP*	SCP**	KON*	KON**
Casein (Säurecasein) 1)	25,000	———	———	25,000	25,000
SCP KG 196 / KG 145	———	39,000	39,000	———	———
Weizenquellmehl	21,100	9,400	17,300	28,350	26,760
Haferflocken	10,000	17,000	17,000	17,000	17,000
Haferschalengries	———	5,000	5,000	5,000	5,000
Maismehl	10,000	———	———	———	———
Weizenkeime	2,000	2,500	2,500	2,500	2,500
Grünmehl	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Blutmehl	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000
Tierkörpermehl	———	1,000	1,000	1,000	1,000
Rindertalg	2,000	8,500	2,500	5,000	4,000
Fischöl	———	3,000	3,000	3,000	3,000
Sojaöl	———	1,000	1,000	———	1,000
Anilac N	2,000	———	———	———	———
Propylenglykoll	3,000	3,000	3,000	3,000	3,000
Luprosil	0,200	———	———	———	———
DL-Methionin	0,250	0,150	0,150	0,150	0,150
Futterkalk, kohlensauer	1,000	5,300	3,550	2,100	1,200
Futterkalk, phosphorsauer	3,400	0,150	———	2,700	4,580
Kaliumhydrogenphosphat	———	———	———	———	0,780
Viehsalz	0,300	0,500	0,500	0,700	0,530
Magnesiumoxid	———	0,100	0,100	0,100	0,100
Vitaminvormischung 2)	0,600	0,200	0,200	0,200	0,200
Spurenelementvormischung 3)	0,150	0,200	0,200	0,200	0,200
Fettkonzentrat	15,000	———	———	———	———

* Fütterung von Versuchsbeginn bis 31.01.1982, ** Fütterung ab 1.02.1982

1) KG 196 von Versuchsbeginn bis 13.09.1982, später KG 145

2) Vitaminvormischung enthält in 2 g (= pro kg Alleinfutter):

Retinol 3,0 mg; Cholecalciferol 22 µg; DL-Tocopherolacetat 24 mg; Menadion 0,8 mg; Thiamin 3,6 mg; Riboflavin 4,8 mg; Pyridoxin 2,0 mg; Cobalamin 20 µg; Biotin 60 µg; Folsäure 120 µg; Ca-Pantothenat 12 mg; Nicotinsäure 36 mg; Cholin 300 mg; Askorbinsäure 60 mg.

3) Spurenelementvormischung enthält in 2 g (= pro kg Alleinfutter):

Fe (aus Eisenfumarat) 200 mg; Zn (aus Zinkacetat x 2 H_2O) 160 mg; Mn (aus Mangansulfat x H_2O) 160 mg; Cu (aus Kupferacetat x H_2O) 24 mg; J (aus Kaliumjodid) 5 mg; Co (aus Cobaltsulfat x 7 H_2O) 2 mg; Se (aus Natriumselenit x 5 H_2O) 1 mg; F (aus Natriumfluorit) 10 mg; Mg (aus Magnesiumoxid) 140 mg.

3.3.7 Herstellung der Futtermischungen

Die Herstellung aller Futtermischungen und Vormischungen, sowie die Pelletierung erfolgte in Chargen von 100 kg (Kontrollfutter) bzw. 80 kg (SCP-Futter) mit fortlaufender Numerierung auf der Mischanlage des Instituts.

Insgesamt wurden 5 Chargen Vorperiodenfutter, 26 Kontrollfutterchargen und 32 SCP-Futterchargen hergestellt. Die SCP-Chargen 28 bis 32 enthielten statt Probion KG 196 das in Herstellung und Zusammensetzung gleichartige Produkt Probion KG 145 (Verwendung ab 13.09.1982).

3.3.8 Futteranalysen

Von allen Futterchargen wurden Proben gezogen, die am Institut auf ihren Gehalt an Rohprotein untersucht wurden (Kontrollanalyse).

Jeweils eine Futterprobe der Kontroll- und SCP- Ration wurde auf die Gehalte an Aminosäuren, Nukleinsäuren, Nukleosiden und freien Purin bzw. Pyrimidinbasen untersucht.

In größeren Abständen wurden Futterproben durch die LUFA Kiel auf Rohprotein, Rohfett, Rohasche, Rohfaser, Rohwasser, Calcium, Phosphor, Natrium und Kalium untersucht.

3.3.9 Ergebnisse der Futteranalysen

3.3.9.1 Kontrollanalysen

Die Ergebnisse der Kontrollanalysen in Tab. 3 sind jeweils Mittelwerte aus n Doppelbestimmungen.

Tabelle 3: **ERGEBNISSE DER KONTROLLANALYSEN (ROHPROTEIN IN %)**

Futter	Vorperiode	SCP*	SCP**	KON*	KON**
Rohprotein (%) ($\bar{x} \pm s$)	30,9	34,2 0,7	35,7 1,4	27,3 0,6	28,4 0,8
Analysen (n)	2	8	24	6	20

3.3.9.2 Ergebnisse der Futteranalysen der LUFA Kiel

In der folgenden Tabelle 4 sind die Ergebnisse der Untersuchungen der LUFA Kiel vom

20.11.1981 unter dem Gesch.Z. F4822/81/Ni
10.02.1982 unter dem Gesch.Z. F7783/81/Ht
09.07.1982 unter dem Gesch.Z. F 382/82/sr
31.12.1982 unter dem Gesch.Z. F6311/82/Ht aufgeführt.

Tabelle 4: **ROHNÄHRSTOFFGEHALTE (IN %)**

Futterchargen	KON[1)]	SCP[1)]	KON[2)]	SCP[2)]	KON[3)]	SCP[3)]	KON[4)]	SCP[4)]
Rohprotein	30,3	36,4	28,9	35,4	29,1	36,0	30,1	36,2
Rohfett	9,3	15,5	9,9	10,4	9,7	10,3	9,9	10,2
NFE	41,4	25,9	40,0	31,9	39,6	30,4	39,9	30,8
Wasser	11,0	10,4	12,7	13,4	11,6	12,9	11,8	12,8
Rohfaser	1,8	2,0	1,3	1,5	2,8	2,7	2,2	2,5
Asche	6,2	9,8	7,2	7,4	7,2	7,7	7,0	7,5
Ca	1,6	2,3	1,6	1,5	1,6	1,6	1,7	1,6
P	0,8	1,2	1,3	1,1	1,3	1,2	1,3	1,1
Na	0,31	0,24	0,25	0,26	0,22	0,26	0,24	0,25
K	0,20	0,55	0,44	0,40	0,50	0,52	0,56	0,56

1) Kontrolle 1 und SCP 1 2) Kontrolle 7 bis 11, SCP 9 bis 13

3) Kontrolle 12 bis 19, SCP 14 bis 22 4) Kontrolle 20 bis 25, SCP 23 bis 28

* Fütterung von Versuchsbeginn bis 31.01.1982,
** Fütterung ab 1.02.1982

3.3.9.3 Untersuchung auf die Gehalte an Aminosäuren

Tab. 5 zeigt den Aminosäurengehalt von Kontroll- und SCP-Futter.

Tabelle 5: **AMINOSÄUREN**

(VON KONTROLL-UND SCP-FUTTER IN %)

Futter	Kontrollfutter	SCP-Futter
Methionin	0,89	0,87
Threonin	1,34	1,43
Serin	1,66	1,21
Prolin	3,18	1,34
Glycin	0,82	1,77
Alanin	1,09	2,18
Valin	1,95	1,94
Isoleucin	1,52	1,49
Leucin	2,74	2,57
Tyrosin	1,57	1,17
Phenylalanin	1,70	1,57
Lysin	2,22	2,18
Histidin	0,93	0,72
Arginin	1,33	1,81

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, bestehen keine besonders auffälligen Unterschiede in der Aminosäurenzusammensetzung beider Diäten. Einzig bei den nicht essentiellen Aminosäuren Prolin, Glycin und Alanin sind Differenzen bemerkbar.

3.3.9.5 Untersuchungen auf die Gehalte an Nukleinsäuren, Nukleosiden und freien Purin- bzw. Pyrimidinbasen.

Die folgende Tabelle 6 unterrichtet über die Anteile der genannten Stoffe im SCP-Futter, Casein-Kontrollfutter und im SCP-Produkt KG-196.

Tabelle 6: **GEHALTE AN RNA, DNA, NUKLEOSIDEN UND FREIEN BASEN**

Futterart	SCP-KG196	SCP-Futter	Kontrollfutter
RNA (g/kg)	82,9	27,0	2,3
DNA (g/kg)	35,7	9,6	0,6
Nukleoside (g/kg)	0,5	2,0	1,0
freie Basen (g/kg)	3,1	0,6	1,0
Purine (mmol/kg)	166,8	53,8	4,1
Pyrimidine (mmol/kg)	155,6	50,0	3,4

3.3.10 Produkt

3.3.10.1 Produktbezeichnung

Probion KG 196 bzw. Probion KG 145 (verwendet ab 13.9.1982) der Fa. Hoechst AG, Frankfurt/Main.

3.3.10.2 Produktbeschreibung

Bei Probion KG 196 (KG 145) handelt es sich um bakterielle Einzellerbiomasse der Gattung Methylomonas Clara aus kontinuierlicher Fermentation. Als Substrat zur Vermehrung diente Methanol. Während der Aufbereitung wurde eine Peroxid-Behandlung durchgeführt.

3.3.10.3 Zusammensetzung

Gemäß den Herstellerangaben vom 27.01.1983 setzt sich Probion KG 196 wie folgt zusammen:

Stickstoff (N)	12,20 %
Rohfett	6,70 %
Restfeuchte	5,80 %
Calcium	0,49 %
Natrium	0,21 %
Kalium	0,71 %
Aminosäuren (hydrolysiert)	62,50 %
Asparaginsäure	6,92 %
Threonin	3,19 %
Serin	2,46 %
Glutaminsäure	8,14 %
Prolin	2,67 %
Glycin	4,32 %
Alanin	5,44 %
Valin	4,32 %
Methionin	1,66 %
Isoleucin	3,40 %
Leucin	5,74 %
Tyrosin	2,06 %
Phenylalanin	2,94 %
Lysin	4,75 %
Histidin	1,33 %
Arginin	3,83 %
Glukosamin	0,30 %
Ethanolamin	0,61 %
Ammoniak	1,71 %

3.4 Versuchsdurchführung

36 weibliche Hunde (20 Beagle, 16 Dalmatiner) wurden in 4 Zwingern zu je 10 bzw. 8 Tieren aufgestallt. In der Vorperiode wurden alle Tiere gegen Staupe, Hcc, Leptospirose und Tollwut vacciniert, sowie gegen Magen-Darmwurm-Befall behandelt. In diesem Zeitraum erhielten alle Tiere das gleiche Vorperiodenfutter.

Zu Beginn des Hauptversuchs wurden je 2 Gruppen von Dalmatinern und Beagle nach den unter 3.1.5 genannten Kriterien gebildet und die Gruppen nach Zufall auf die Behandlungsart (SCP oder Kontrolle) verteilt.

3.5 Versuchsverlauf

3.5.1 Vorperiode

In der Zeit vom 19.08.1981 bis 26.10.1981 wurden insgesamt 21 Dalmatiner- und 21 Beagle-Hündinnen aufgestallt, da die Tiere nacheinander zu verschiedenen Terminen angeliefert worden waren. In dieser Zeitspanne wurden die Tiere an das pelletierte Futter gewöhnt (ad libitum Fütterung eines Kontrollfuttertyps), gegen Staupe, Leptospirose, Hcc, Parvovirose, Zwingerhusten und Tollwut geimpft und gegen Magen-Darmparasiten behandelt[1)].

1) Impfungen

Candur® SHL	Ch.B. 920 A	15566 E
	Ch.B. 932 A	15566 E
Madivac®	Ch.B. 319	
Felidovac®	Ch.B. 068	
	Ch.B. 071	
Candiflu®	Ch.B. 031	

Magen-Darmparasitenbehandlung

Piperazinpaste (Dosierung 125 mg/kg Körpergewicht und Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen)

Telmin® KH (Dosierung 200 mg/kg Körpergewicht und Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen)

In der 4. Woche der Vorperiode begann sich eine Atemwegserkrankung über alle 4 Ställe auszubreiten, die mit Sulfonamiden (Borgal^{R}) und Bronchosekretolytika (Transpulmin^{R}, Bronchosolvin^{R}) zwar bis Ende der Vorperiode gut eingedämmt werden konnte, jedoch zwei Verluste forderte, die nach Untersuchungen des Instituts für Tierpathologie ihre Ursache in einer akuten, eitrigen Bronchopneumonie mit nachfolgendem Kreislaufversagen hatten[1].

Die klinische Einstellungsuntersuchung in der 1. Medizinischen Tierklinik der LMU-München am 20., 21. und 22.10.1981 mit den dabei erhobenen Laborwerten und die ersten Wiegeergebnisse vom 22.10.1981 bildeten die Grundlage an Daten zur Verteilung der Tiere auf die Rationsgruppen (s. Tab. 1).

Vier Dalmatiner (Tiere Nr. 50, 51, 52 und 53) wurden nach dieser Untersuchung stationär in der 1. Medizinischen Tierklinik aufgenommen. In der Folgezeit starben dort zwei Tiere an Parvovirose[2]. Die restlichen beiden Tiere wurden nicht mehr in den Versuch genommen, da bei späteren Befunden an inneren Organen eine Zuordnung zur Ursache nicht mehr möglich gewesen wäre.

1) Beagle Nr. 11 (Pathologie Tgbnr. 1830/81 vom 6.10.1981
Dalmatiner Nr. 35 (kein Sektionsbericht vorhanden)

2) Dalmatiner Nr. 51 und 52 (Bericht der 1. Medizinischen Tierklinik vom 28.10.1981 Nr. V 2314)
Dalmatiner Nr. 51 (Pathologie Gutachten Tgbnr. 2116/81 vom 09.11.1981)

3.5.2 Hauptversuch

Nach der Verteilung der Tiere der 4 Versuchsgruppen auf die Ställe erfolgte am 26.10.1981 die erste Versuchsfütterung. Um eine möglichst gleichmäßige Futteraufnahme zu erreichen, wurde zunächst allen Gruppen 4 Tage lang Futter ad libitum angeboten. Der dann daraus ermittelte durchschnittliche Tagesverzehr war Grundlage für die Bemessung der weiteren täglichen Futtereinwaage für die ad libitum zu fütternden SCP-Gruppen. Dem steigenden Futterbedarf im folgenden Versuchsverlauf wurde durch Erhöhung des Futterangebotes der ad libitum Gruppen Rechnung getragen.

Wurden Tiere stationär in Kliniken behandelt oder separat aufgestallt, so erhielten sie entsprechend die auf das Einzeltier bezogene Menge.

Das Futter wurde morgens in der Zeit zwischen 8 und 9 Uhr zurück- und eingewogen. Am jeweiligen Vorabend von Wiegungen, Blutentnahmen, klinischen Untersuchungen und der Sektion wurde allen Tiergruppen das Futter entzogen. Die tatsächliche Durchführung des Futterentzugs in der 26. Woche (20./21./22.04.1982) ist im Nachhinein nicht mehr sicher festzustellen.

Umstellungen im "Paired Feeding" System waren dann notwendig, wenn die restriktiv gefütterten Gruppen Restfutter über mehrere Tage übrig ließen. Dabei wurden dann diese Gruppen im weiteren Versuchsverlauf zu ad libitum Gruppen und die korrespondierenden Gruppen restriktiv gefüttert.

Diese Umstellung im Fütterungsregime war bei den Dalmatinergruppen über den gesamten Versuch nicht nötig, während bei den Beagle-Gruppen nach einer kurz andauernden Umstellungsperiode vom 11.12.1981 bis 14.12.1981 ab dem 02.01.1982 die Kontrollgruppe fortlaufend bis Versuchsende ad libitum und die SCP-Gruppe restriktiv gefüttert wurde.

Etwa 3 bis 4 Wochen vor jedem klinischen Untersuchungstermin wurde von allen 4 Tiergruppen eine Sammelkotprobe genommen und in der 1. Medizinischen Tierklinik auf Darmparasiten untersucht. Mit Ausnahme des letzten Termins wurde in allen anderen Fällen ein starker bis sehr starker Befall mit Spulwürmern und Kokzidien festgestellt. Diese Ergebnisse gaben jeweils den Anlaß für eine intensive Behandlung mit Mebendazol (Telmin^{R}-KH) und Sulfonamiden (Madribon^{R}), um die Abhängigkeit labordiagnostischer Befunde vom Parasitenbefall zu verringern.

Kurz nach Beginn des Hauptversuchs mußte ein Dalmatiner (Tier Nr. D 37) der SCP-Gruppe wegen Futterverweigerung vorläufig aus dem Versuch genommen und separat aufgestallt werden. Am 04.11.1981 wurde das Tier in die 1. Medizinische Tierklinik eingeliefert, wo es am 07.11.1981 verendete[1)].

Aus der Beagle-Kontrollgruppe wurde am 29.01.1982 ein Tier (Tier Nr. B 20) tot im Stall aufgefunden. Eine ordnungsgemäße Sektion des Tieres war aus methodischen Gründen nicht möglich. Gegen Ende des Versuchs (03.08.1982) mußte ein Dalmatiner der SCP-Gruppe (Tier Nr. D 31) wegen starker Abmagerung und Schwäche vom Versuch ausgeschlossen werden. Das Tier wurde getötet und im Institut für Tierpathologie untersucht[2)].

1) Dalmatiner Nr. 37 (Pathologie-Tgbnr. 2171/81 vom 09.12.1981)

2) Dalmatiner Nr. 31 (Pathologie-Tgbnr. 1507/82 vom 10.09.1982

Des öfteren mußten einzelne Tiere zu ambulanter bzw. stationärer Behandlung in Tierkliniken der LMU-München eingeliefert werden und nach ihrer Entlassung zur Rekonvaleszenz separat aufgestallt werden. Über Einzelheiten informiert die nachfolgende Übersicht :

Übersicht : **Stationäre Behandlung**

Tier-Nr.	Einlieferung	Klinik	Entlassung	Grund	separat aufgestallt bis
B17(KON)	17.12.1981	CTK[1)]	18.12.1981	Bißverletzg.	21.12.81
B4180(SCP)	21.01.1982	CTK	22.01.1982	Zehenbruch	Versuchsende
B4180(SCP)	17.08.1982	MTK[2)]	18.08.1982	Gastritis	Versuchsende
D28(KON)	21.04.1982	MTK	24.04.1982	Bißverletzg.	Versuchsende

Einzelne Tiere mußten über längere Zeit wegen starker Bißverletzungen separat aufgestallt werden. Im Einzelnen waren dies Tier Nr. B 10 (Kontrolle) vom 21.04.1982-29.04.1982, Tier Nr. D 29 (Kontrolle) vom 16.05.1982 - 27.10.1982, Tier Nr. D 24 (SCP) vom 26.07.1982-26.10.1982 und Tier Nr. B 08 (Kontrolle) vom 17.09.1982-21.10.1982.

In der Rekonvaleszenz wurden die Tiere mit Sulfonamidsalben (Bißverletzungen) behandelt bzw. unter allgemeinem Antibiotikaschutz gehalten (Gastritis und Zehenbruch: Ampicillin^{R} und Lomastrept^{R}).

1) Chirurgische Tierklinik der LMU-München

2) 1. Medizinische Tierklinik der LMU-München

3.5.3 Pathologisch-anatomische Untersuchung

Direkt im Anschluß an die letzte klinische Untersuchung der Tiere in der 1. Medizinischen Tierklinik am 19., 20. und 21.10.1982 wurden die ersten Tiere im Institut für Tierpathologie der LMU-München getötet, seziert und untersucht. In der Folgezeit bis 09.11.1982 wurden an jeweils 3 Tagen (Dienstag, Mittwoch und Donnerstag) pro Woche die restlichen Tiere getötet und zur Sektion gebracht (nicht letzte Woche).

Über den zeitlichen Ablauf der Sektion gibt Tabelle 7 Auskunft:

Tabelle 7: **SEKTIONSTAGE**

Futter	Casein	SCP	Casein	SCP
Rasse	Beagle	Beagle	Dalmatiner	Dalmatiner
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppenbezeichnung	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
	Tier-Nr:	Tier-Nr:	Tier-Nr:	Tier-Nr:
Datum				
19.10.1982	4	12	21	22
20.10.1982	2	1	—	—
21.10.1982	8	6	32	25
26.10.1982	5	3	23	24
27.10.1982	7	9	29	—
28.10.1982	10	13	27	26
02.11.1982	17	14	33	30
03.11.1982	—	—	36	—
04.11.1982	18	15	28	34
09.11.1982	19	16	—	—
09.11.1982	—	4180	—	—

4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1 Methodik

4.1.1 Wiegungen

Die Tiere wurden einzeln mit Hilfe einer elektronischen Waage (mit Integrator) gewogen. Die Lebendmasse wurde durch einen angeschlossenen Drucker registriert.

4.1.2 Blutentnahme

Der jeweiligen Blutentnahme (1. MTK und Physiologie) ging eine etwa 16-stündige Nüchterungsphase voraus. Die Entnahme für die klinische Labordiagnostik erfolgte in der 1. Medizinischen Tierklinik. Ein Teil des dabei gewonnenen Blutes wurde für eigene Untersuchungen verwendet (Nukleinsäurestoffwechsel, Glukose).

Alle Blutproben wurden durch Punktion der Unterarmvenen (rechts oder links) gewonnen. Die Proben wurden in 10 ml Natriumheparinat-Röhrchen aufgefangen.

Nach Zentrifugieren mit 3000 U/min (10 min) wurde das überstehende Plasma abdekantiert und bei $-18^{o}C$ bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt.

4.1.3 Glukosebestimmung

Die Feststellung des Plasmaglukosegehalts erfolgte mit einem enzymatischen Test (Glucoquant-Testkombination der Firma Boehringer, Mannheim, Best.-Nr.: 263826).

Dabei wird Glukose und ATP mit Hilfe von Hexokinase in Glukose-6-Phosphat und ADP überführt. Glukose-6-Phosphat reagiert dann unter Anwesenheit von $NADH^{+}$ und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Glukonat-6-Phosphat und $NADPH+H^{+}$. Gemessen wird die Extinktionszunahme, die durch die Reaktion von $NADH^{+}$ zu $NADPH+H^{+}$ erfolgt.

4.1.4 Bestimmung der Nukleinsäuremetabolite im Blutplasma nach TIEMEYER et al. (1981 und 1982)

Sämtliche Bestimmungen wurden mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) durchgeführt.

Dazu diente eine Hochdruckpumpe (Modell M 6000 A, Fa. Waters Associates, Milford, USA), ein Universal-Einspritzsystem (Modell U6-K, Fa. Waters) und ein variabler Wellenlängendetektor (Modell M 450, Fa. Waters).

Die Säule (600 mm x 4 mm bei Allantoin, 300 mm x 4 mm bei allen anderen Purin- und Pyrimidinverbindungen) war mit einem reversed-phase Material (µ Bondapak C18, Fa. Waters) gefüllt.

Das Elutionsmittel (0,005 mol $NH_4H_2PO_4$/l, pH 3,5 bei Allantoin, 0,01 mol $NH_4H_2PO_4$/l, pH 5,1 bei den anderen Metaboliten) wurde vor dem Gebrauch durch einen Membranfilter (Millipore membrane filter, type HA, pore size 0,45 µm, Millipore Corp. Bedford Mass.) filtriert.

Die Bestimmung von Allantoin erfolgte bei 218 nm, die der anderen Nukleinsäuremetabolite bei 254 nm.

Standardlösungen (3 mg/100 ml) wurden täglich frisch angesetzt, kühl (bei $-8^{o}C$) und dunkel aufbewahrt. Die Einspritzmengen lagen bei den Standardlösungen wie bei den Plasmaproben zwischen 10 und 30 µl (Allantoinbestimmung 5 - 10 µl).

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Aufzeichnungen eines mit dem Wellenlängendetektor gekoppelten Analogschreibers (Fa. Berthold, Wildbad).

Zur Berechnung der jeweiligen Konzentrationen im Plasma wurden aufgezeichnete Standardflächen mit Flächen jeweiliger Plasmaproben verglichen. Die Konzentration wurde durch folgende Gleichung ermittelt:

$$C = \frac{C_{st} \times A_p \times V_{st}}{A_{st} \times V_p}$$

C = Metabolitkonzentration im Plasma
C_{st} = Konzentration des Standards
A_p = Fläche der Probe
V_{st} = Einspritzvolumen des Standards
A_{st} = Fläche des Standards
V_p = Einspritzvolumen der Probe

4.2 Versuchsergebnisse

4.2.1 Wachstum, Futterverzehr und Futterverwertung

Die durchschnittliche Lebendmasse bei Versuchsbeginn betrug 8,0 kg (Beagle-SCP-Gruppe) und 8,4 kg (Beagle-Kontroll-Gruppe) bzw. 9,9 kg (Dalmatiner-Kontroll-Gruppe) und 10,7 kg (Dalmatiner-SCP-Gruppe). Bei gleicher Futteraufnahme nahmen Kontroll- und korrespondierende SCP-Gruppen in den ersten 6 Wochen täglich 84 g (Beagle-Kontroll-Gruppe) bzw. 82 g (Beagle-SCP-Gruppe) sowie 64 g (Dalmatiner-SCP-Gruppe) bzw. 81 g (Dalmatiner-Kontroll-Gruppe) zu.

Eine bei der Beagle-SCP-Gruppe in den folgenden 2 Wochen einsetzende, geringe Verzehrsdepression von 470 g/Tag auf etwa 430 g/Tag ging mit einer leichten Abnahme von Körpermasse (insgesamt etwa 0,1 kg/Tier) einher (Abnahme bei 8 von 10 Tieren).

Die Beagle-Kontrollgruppe nahm zwar ebenso wie die Beagle-SCP-Gruppe in diesem Zeitraum weniger Futter auf (Paired Feeding System), zeigte jedoch keine Abnahme von Körpermasse, sondern nur ein Absinken der Zunahmerate von 78 g/Tier und Tag auf 33 g Tier und Tag. Bis zur 12. Woche ließen beide Gruppen dann wieder einen Anstieg auf 45 g/Tier und Tag (Beagle-Kontroll-Gruppe) bzw. 30 g/Tier und Tag (Beagle-SCP-Gruppe) erkennen.

Bei beiden Dalmatinergruppen setzte sich das Wachstum bis zur 12. Woche mit 64 g/Tier und Tag (Dalmatiner-Kontroll-Gruppe) bzw. mit 36 g/Tier und Tag (Dalmatiner-SCP-Gruppe) fort.

In den 4 Wochen von der 13.-16. Woche zeigte sich bei fallender Zunahmetendenz in den Gruppen Beagle-SCP, Beagle-Kontrolle und Dalmatiner-Kontrolle in der Dalmatiner-SCP-Gruppe bei gleichbleibender Futteraufnahme gegenüber den vergangenen 4 Wochen eine Abnahme der Körpermasse um etwa 0,1 kg/Tier (Abnahme von Lebendmasse bei 5 von 7 Tieren).

Bei fallender Futteraufnahme (von etwa 400 auf 300 g/Tier und Tag) zeigten die Beagle in der SCP-Gruppe eine Gewichtsabnahme zwischen der 20.und 24. Versuchswoche (durchschnittlich etwa 0,1 kg/Tier bei 5 von 10 Tieren) und zwischen der 28. und 34. Versuchswoche (durchschnittlich etwa 0,2 kg/Tier bei 7 von 10 Tieren). Die Tiere der Beagle-Kontroll-Gruppe nahmen zwischen der 28. und 34. Versuchswoche an Lebendmasse ab (etwa 0,5 kg/Tier bei 8 von 9 Tieren).

Zwischen der 34. und der 40. Versuchswoche zeigte sich noch einmal bei den Dalmatinergruppen eine deutliche Verzehrsdepression (von etwa 500 g/Tier und Tag auf circa 400 g/Tier und Tag), die von einer Abnahme der Lebendmasse nur in der Dalmatiner-Kontroll-Gruppe (etwa 5 g/Tier und Tag bei 5 von 8 Tieren) begleitet wurde.

Gegen Versuchsende konnte bei allen Gruppen wieder eine geringe Gewichtszunahme gemessen werden.

In den letzten 5 Wochen des Versuchs (ab 17.09.1982) wurde ein Tier der Beagle-Kontroll-Gruppe (B 08) wegen Krankheit (starke Bißwunden, Fieber) vorläufig aus dem Versuch genommen und separat aufgestallt. Bis Versuchsende zeigte das Tier nur eine langsame Rekonvaleszenz und eine sehr geringe Futteraufnahme. Dies spiegelte sich auch in einer Gewichtsabnahme von insgesamt 2,3 kg in den letzten 5 Versuchswochen (66 g/Tag) wieder. Das Tier wurde demzufolge beim Versuchsparameter Lebendmassezunahme nicht mit in die Versuchsauswertung einbezogen.

Beim Vergleich der Gesamt-Lebendmassezunahme innerhalb der Dalmatiner- bzw. Beagle-Gruppen ergeben sich in beiden Fällen signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede in der Lebendmassezunahme von Kontroll- und SCP-Gruppen.

Über Einzelheiten von Gewichtsentwicklung, Lebendmassezunahme und Futterverzehr der Tiere im Versuchszeitraum informieren die Tabellen 8, 9 und 10 bzw. die Abbildungen 1, 2 und 3.

Tab. 8: **LEBENDMASSEZUNAHME**
(g/Tier und Tag)

Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Wochen				
1 - 2	107	66	64	53
3 - 4	71	99	100	74
5 - 6	79	81	86	66
7 - 8	36	-6	64	31
9 - 12	46	30	64	36
13 - 16	24	6	32	-3
17 - 20	13	18	43	26
21 - 24	6	-5	18	15
25 - 28[1)]	13	3	32	17
29 - 34[2)]	-9	-3	7	11
35 - 40	12	28	-5	3
41 - 46	0	4	10	0
47 - 51[3)]	36	19	15	8
1 - 51[4)]	23^{a}	19^{b}	29^{A}	18^{B}

1) 23 Tage 2) 46 Tage 3) 35 Tage 4) 356 Tage

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

Tab. 9: **LEBENDMASSEZUNAHME**

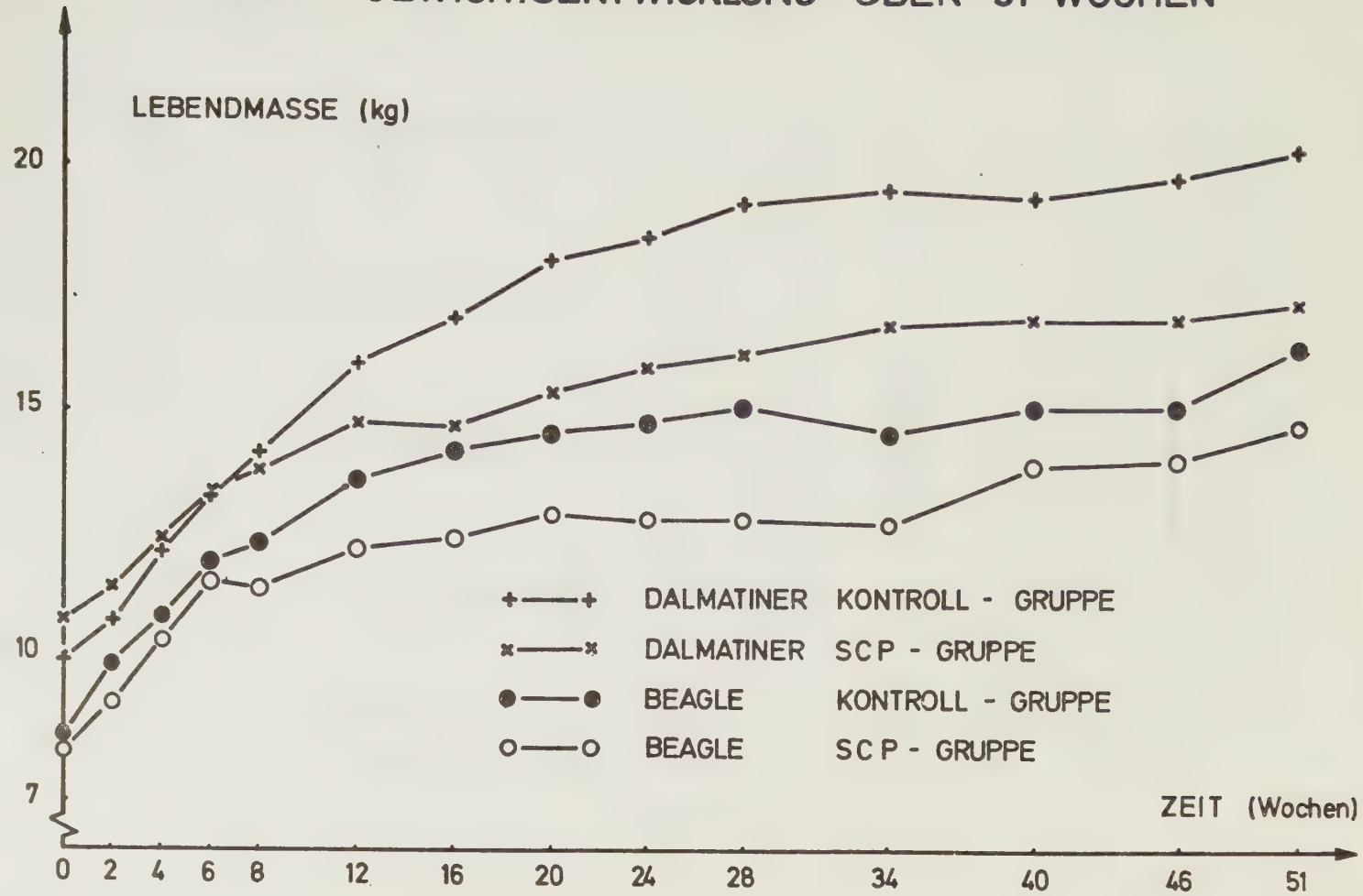
(kg/Tier)

Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Wochen				
1 - 2	1,5 ± 0,4	0,9 ± 0,7	0,9 ± 0,6	0,7 ± 0,4
3 - 4	1,0 ± 0,6	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,6	1,0 ± 0,4
5 - 6	1,1 ± 0,7	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,5	0,9 ± 0,3
7 - 8	0,5 ± 0,4	-0,1 ± 0,2	0,9 ± 0,7	0,4 ± 0,3
9 - 12	1,3 ± 0,4	0,8 ± 0,4	1,8 ± 0,7	1,0 ± 0,8
13 - 16	0,7 ± 0,3	0,2 ± 0,5	0,9 ± 0,8	-0,1 ± 0,6
17 - 20	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,7 ± 0,4
21 - 24	0,2 ± 0,6	-0,1 ± 0,5	0,5 ± 0,4	0,4 ± 0,3
25 - 28[1)]	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,3	0,7 ± 0,7	0,4 ± 0,3
29 - 34[2)]	-0,5 ± 0,7	-0,2 ± 0,6	0,3 ± 1,6	0,5 ± 0,7
35 - 40	0,5 ± 0,5	1,2 ± 0,8	-0,2 ± 0,6	0,1 ± 1,0
41 - 46	0,0 ± 1,0	0,2 ± 0,6	0,4 ± 0,5	0,0 ± 0,7
47 - 51[3)]	1,3 ± 0,5	0,7 ± 0,6	0,5 ± 1,2	0,3 ± 1,0
1 - 51[4)]	8,1 ± 0,8^{a}	6,7 ± 1,8^{b}	10,4 ± 4,1^{A}	6,5 ± 2,8^{B}

1) 23 Tage 2) 46 Tage 3) 35 Tage 4) 356 Tage

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

Abb.1: GEWICHTSENTWICKLUNG ÜBER 51 WOCHEN



Die Tiere in Kontroll- und entsprechenden SCP-Gruppen erhielten nach dem Paired Feeding System nahezu immer die gleiche Futtermenge (Fütterungs-Differenz in einer 2 wöchigen Periode max. 5 %). Über die gesamte Versuchszeit betrugen die Unterschiede 0,1 % bei den Beagle- Gruppen (zugunsten der SCP-Gruppe) und 0,4 % bei den Dalmatiner -Gruppen (zugunsten der Kontroll-Gruppe).

Nähere Einzelheiten über den täglichen Futterverzehr pro Tier zeigt die nachfolgende Tabelle 10:

Tab. 10: **FUTTERVERZEHR**
(g/Tier und Tag)

Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Wochen				
1 - 2	316	331	336	313
3 - 4	449	451	417	436
5 - 6	472	457	470	474
7 - 8	433	407	473	468
9 - 12	421	434	508	492
13 - 16	412	417	507	504
17 - 20	402	404	513	513
21 - 24	376	380	500	506
25 - 28[1)]	324	324	472	468
29 - 34[2)]	307	305	425	425
35 - 40	389	388	400	400
41 - 46[3)]	371	367	458	458
47 - 51	401	405	440	437
1 - 51[4)]	381	382	455	453

[1)] 23 Tage [2)] 46 Tage
[3)] 35 Tage [4)] 356 Tage

Bei gleicher Futteraufnahme pro Tier bzw. Gruppe erhielten die Tiere beider SCP-Gruppen, da sie ein geringeres Wachstum aufwiesen, immer mehr Futter pro Gewichtseinheit (kg Körpermasse) als die Tiere der Kontrollgruppen.

Trotzdem setzten sie das Futter schlechter in Körpermasse um als die entsprechenden Kontrollgruppen. So lag die Futterverwertung bis zum Ende der 20. Woche um etwa 42 % bei der Dalmatiner-SCP-Gruppe, bei der Beagle-SCP-Gruppe um etwa 29 % niedriger als in den entsprechenden Kontrollgruppen.

Nähere Einzelheiten über die Futterverwertung (FVW) in den ersten 20 Versuchswochen finden sich in Tabelle 11:

Tabelle 11: **FUTTERVERWERTUNG** (20 Wochen)
(g Zunahme/kg Futter)

Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Wochen				
1 - 2	339	194	191	160
3 - 4	159	222	240	164
5 - 6	166	172	182	136
7 - 8	83	-18	136	61
9 - 12	110	66	127	73
13 - 16	61	17	63	-7
17 - 20	36	44	84	49
1 - 20	116^{a}	82^{b}	130^{A}	75^{B}

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0{,}05$ voneinander verschieden.

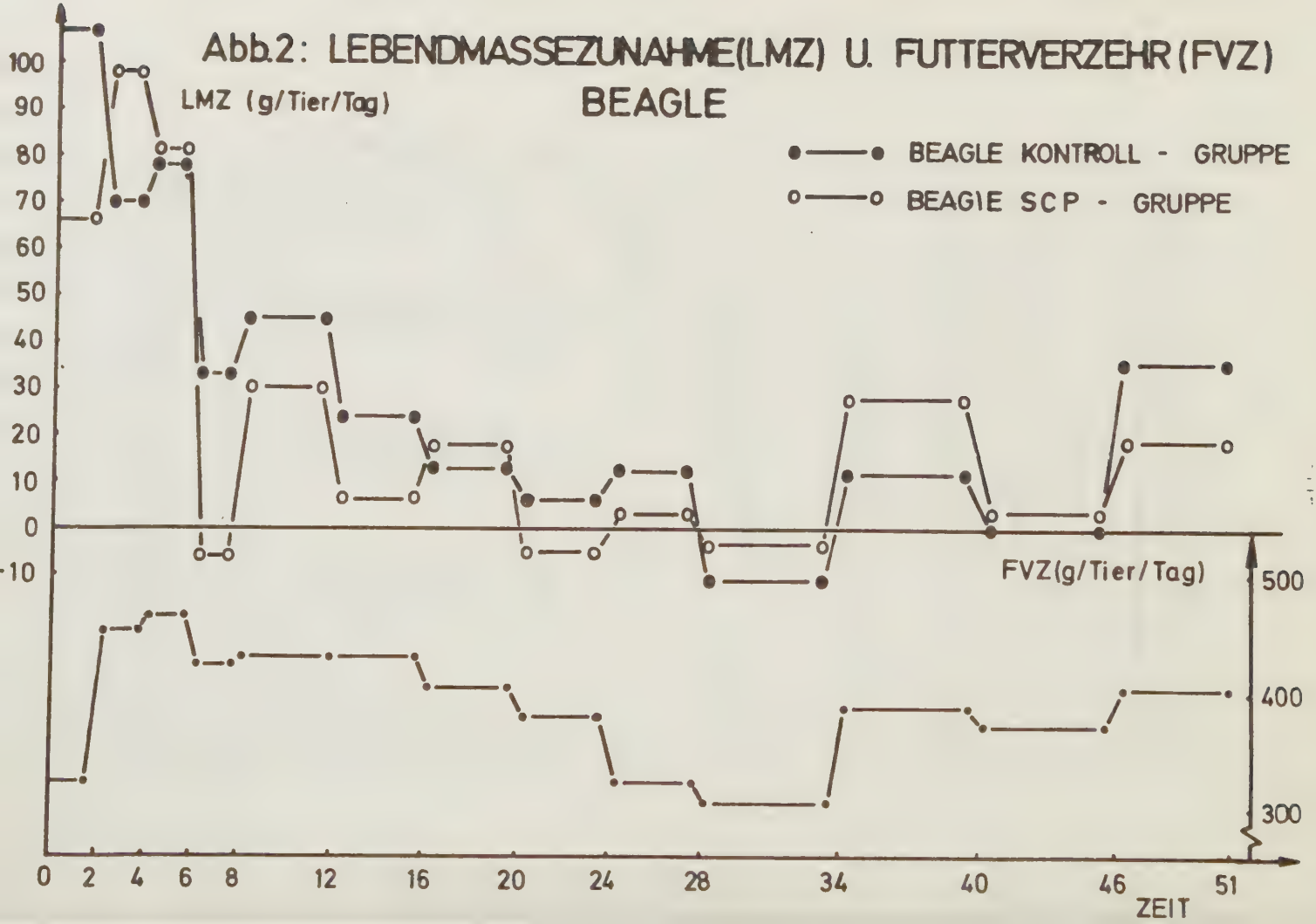


Abb.2: LEBENDMASSEZUNAHME(LMZ) U. FUTTERVERZEHR(FVZ)
BEAGLE
LMZ (g/Tier/Tag)
BEAGLE KONTROLL - GRUPPE
BEAGLE SCP - GRUPPE
FVZ(g/Tier/Tag)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
500
400
300
0
2
4
6
8
12
16
20
24
28
34
40
46
51
ZEIT

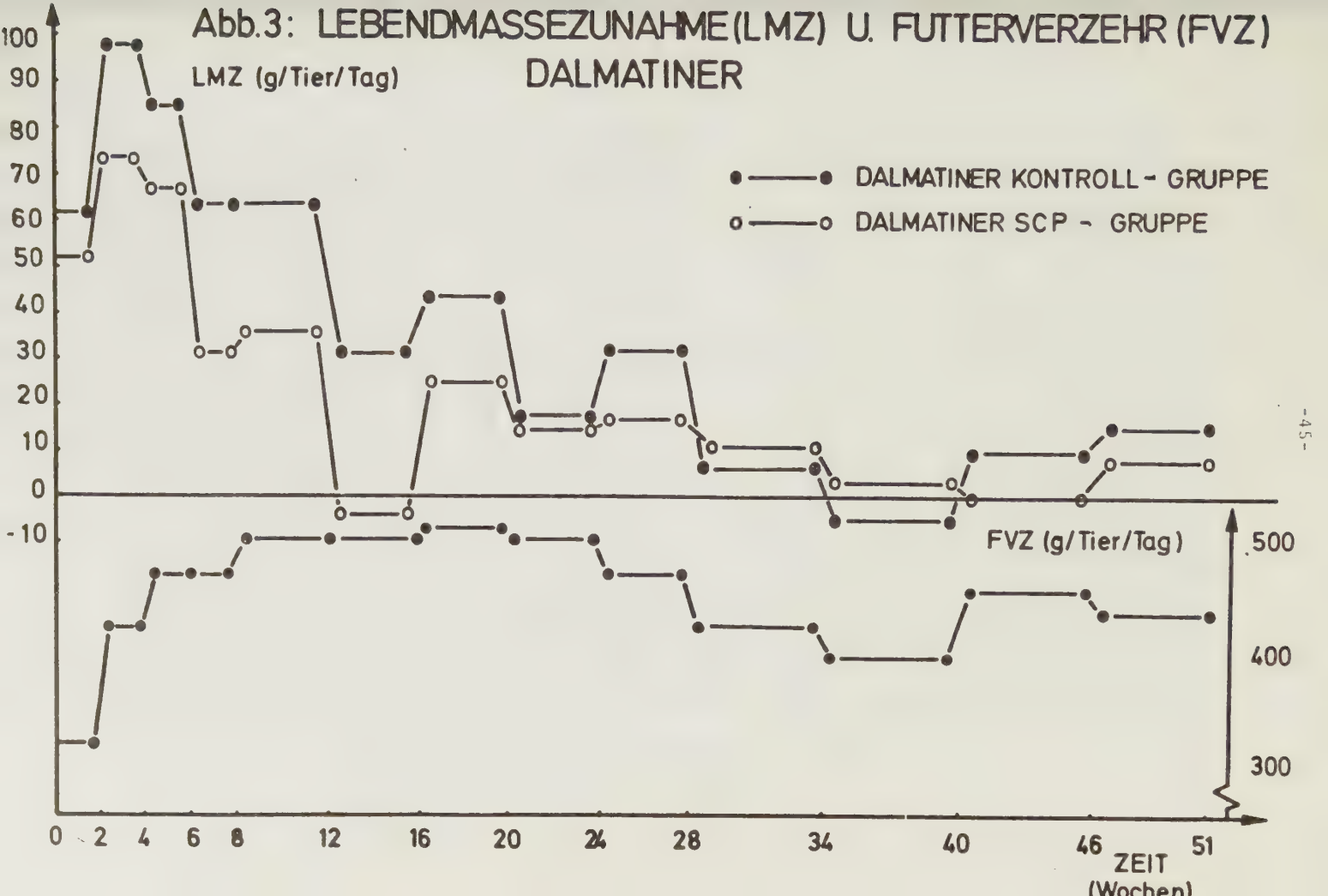


Abb.3: LEBENDMASSEZUNAHME (LMZ) U. FUTTERVERZEHR (FVZ)
DALMATINER
LMZ (g/Tier/Tag)
DALMATINER KONTROLL - GRUPPE
DALMATINER SCP - GRUPPE
FVZ (g/Tier/Tag)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
500
400
300
0
2
4
6
8
12
16
20
24
28
34
40
46
51
ZEIT
(Wochen)

4.2 Nukleinsäurestoffwechsel

Während der klinischen Einstellungsuntersuchung zu Versuchsbeginn wurde versäumt, die Blutproben zur Bestimmung der Metaboliten des Nukleinsäurestoffwechsels zu verwahren. Somit stehen keine Ausgangswerte zum Vergleich mit später gefundenen Konzentrationen zur Verfügung. Ersatzweise wurden dafür die durchschnittlichen Werte der Tiere der Kontrollgruppen als Bezugsgrößen benützt, da sich diese offensichtlich über den gesamten Versuchszeitraum kaum änderten.

Es läßt sich nicht ausschließen, daß vor den Blutentnahmen zur klinischen Laboruntersuchung in der 26. Woche (20., 21. und 22.04.1982) die vorabendliche Futterkarenz nicht eingehalten wurde. Die ermittelten Ergebnisse der Blutuntersuchungen können daher nicht bzw. nur unter Vorbehalt in die Diskussion miteinbezogen werden.

4.2.1 Harnsäure

Über den gesamten Versuchszeitraum veränderten sich die durchschnittlichen Nüchternblutspiegel von Harnsäure beider Kontrollgruppen kaum (Beagle-Kontrolle zwischen 15 und 25 µmol/l, Dalmatiner-Kontrolle zwischen 46 und 60 µmol/l). Dies war infolge der verabreichten purinarmen Caseindiät auch nicht anders zu erwarten.

Die Tiere der SCP-Gruppen zeigten dagegen zumindest in der Anfangsphase ein anderes Verhalten (Abb. 4).

Während bei den Tieren der Beagle-SCP-Gruppe nach anfänglich hohem Harnsäure-Spiegel rasch ein Abfall (durchschnittlich 67 µmol/l in der 7. Woche auf durchschnittlich 18 µmol/l in der 13. Woche) zu erkennen war, zeigte sich bei der Dalmatiner SCP-Gruppe ein ähnliches Absinken der Harnsäure-Konzentrationen im Blutplasma erst zwischen der 13. und 19. Woche (von durchschnittlich etwa 170 µmol/l auf etwa 120 µmol/l).

Im weiteren Versuchsverlauf blieb die durchschnittliche Plasma-Harnsäure-Konzentration in der Dalmatiner SCP-Gruppe auf diesem Niveau (110-120 µmol/l) und lag damit immer weit höher als die der entsprechenden Kontrollgruppe (46 - 60

µmol/l), während sich die Harnsäurekonzentration der Beagle-SCP-Gruppe auf das Kontrollgruppenniveau hin bewegte.

Tabelle 12 und Abbildung 4 zeigen den zeitlichen Verlauf der Harnsäure-Konzentration im Blutplasma.

Tab. 12: **HARNSÄUREKONZENTRATION IM BLUTPLASMA**
(µmol/l)

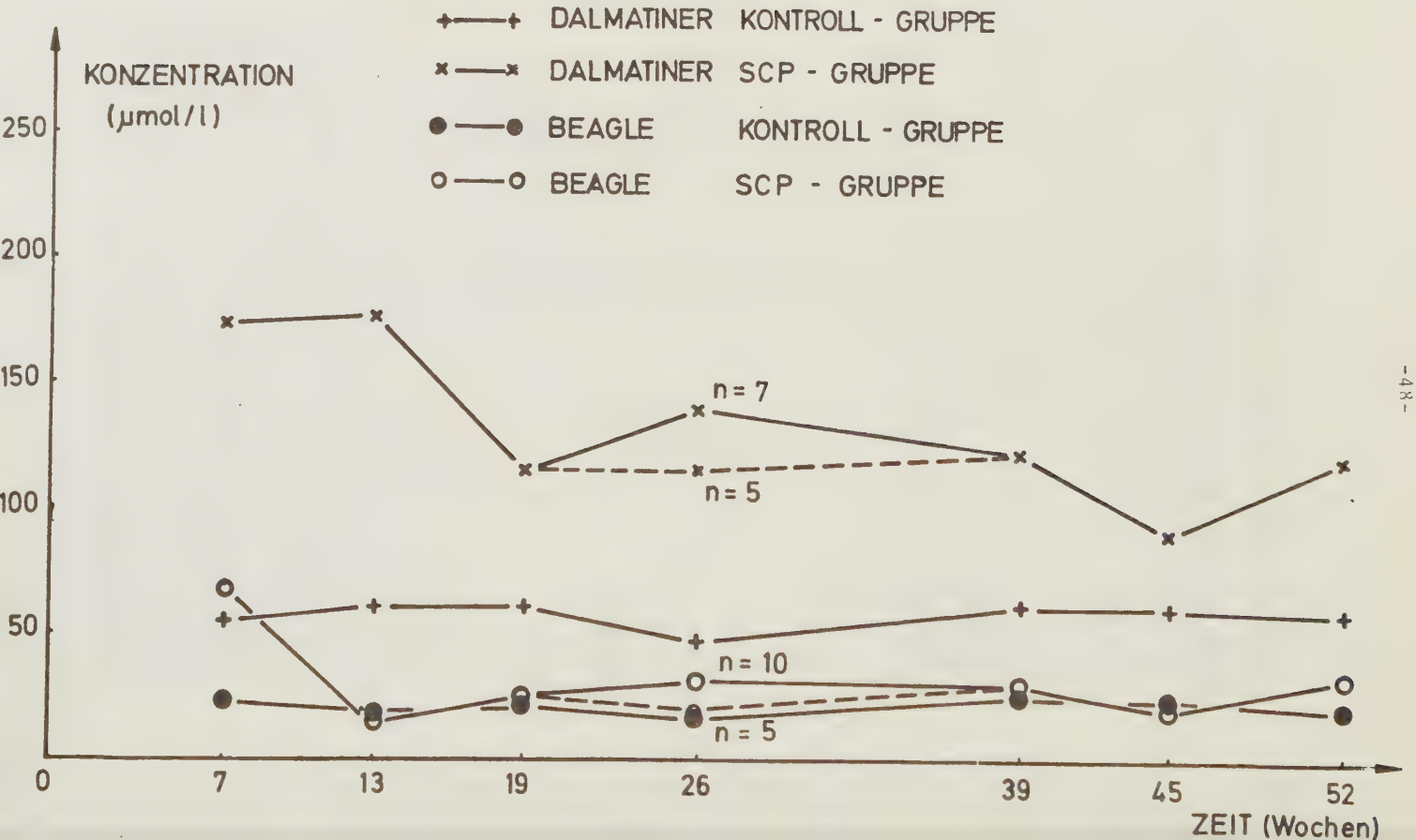
Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Versuchsbeginn	—	—	—	—
Woche 7	$23,8^{a}$	$67,0^{b}$	$55,3^{A}$	$173,1^{B}$
±	6,3	15,8	14,5	53,3
Woche 13	$18,5^{a}$	$17,9^{a}$	$60,1^{A}$	$177,4^{B}$
±	8,9	9,9	10,7	101,2
Woche 19	$22,6^{a}$	$24,1^{a}$	$60,2^{A}$	$114,4^{B}$
±	10,2	8,4	8,8	30,4
Woche 26	$14,6^{a}$	$31,8^{b)\,1)}$	$46,2^{A}$	$139,3^{B)\,2)}$
±	5,6	21,9	15,3	54,3
Woche 39	$25,1^{a}$	$29,5^{a}$	$60,1^{A}$	$121,9^{B}$
±	6,7	6,2	10,0	32,7
Woche 45	$20,7^{a}$	$18,9^{a}$	$59,6^{A}$	$90,4^{B}$
±	3,6	2,5	6,7	15,5
Woche 52	$18,9^{a}$	$32,7^{b}$	$57,7^{A}$	$120,4^{B}$
±	4,5	11,6	9,2	37,6

1) bei n = 5 (ohne Tier Nr. 1, 3, 12, 14 und 16) ergibt sich eine durchschnittliche Harnsäure-Konzentration von 15,2± 4,7 µmol/l

2) bei n = 5 (ohne Tier Nr. D 22 und D 30) ergibt sich eine durchschnittliche Harnsäurekonzentration von 110,0± 13,6 µmol/l

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

Abb. 4: HARNSÄUREKONZENTRATION IM BLUTPLASMA



Der Anstieg in der SCP-Dalmatiner-Gruppe von 110 µmol/l auf 140 µmol/l in der 26. Woche wurde vermutlich durch fehlenden Futterentzug verursacht. Werden die Tiere (D 22 und D 30), die offensichtlich Futter zu sich genommen hatten, von der Auswertung ausgeschlossen, so ergibt sich eine Konzentration von etwa 110 µmol Harnsäure /l.

Ein entsprechender Anstieg ist auch bei der Beagle-SCP-Gruppe zu erwarten und ersichtlich, jedoch geringer ausgefallen (von etwa 20 µmol/l auf 30 µmol/l), weil der Beagle im Gegensatz zum Dalmatiner Harnsäure wesentlich besser zu Allantoin umsetzt.

Aus diesem Grund liegen die Plasma-Harnsäure-Konzentrationen im weiteren Versuchsverlauf auch kaum höher als in der Beagle-Kontroll-Gruppe.

4.2.2 Allantoin

Über den gesamten Versuchszeitraum fanden sich die Blutplasmakonzentrationen von Allantoin beider Dalmatinergruppen sowie der Beagle-Kontrollgruppe auf annähernd konstantem Niveau (Beagle-Kontroll-Gruppe 80-120 µmol/l; Dalmatiner-Kontroll-Gruppe 40-60 µmol/l; Dalmatiner-SCP-Gruppe 120-150 µmol/l).

Im Gegensatz dazu zeigte die Beagle-SCP-Gruppe ein abweichendes Verhalten. Bei der Untersuchung in der 7. Versuchswoche lag die durchschnittliche Plasma-Allantoin-Konzentration bei etwa 440 µmol/l, in der 13. Versuchswoche war sie auf annähernd 160 µmol/l abgesunken.

Im weiteren Versuchsverlauf fiel in dieser Gruppe ein sehr steiler Anstieg in der 26. Woche auf, was sicher auch durch den fehlenden Futterentzug verursacht wurde. Werden die Tiere, die offensichtlich Futter zu sich genommen hatten, von der Auswertung ausgeschlossen, so ergibt sich eine Konzentration von etwa 190 µmol/l, die eher erwartbar gewesen wäre.

Auch ohne die überhöhten Werte von der 7. Versuchswoche (Initialeffekt) und der 26. Woche (unvollständiger Futterentzug) lagen die Ergebnisse der übrigen Plasma-Allantoin-Untersuchungen bei den SCP-Gruppen immer deutlich höher als in den korrespondierenden Kontrollgruppen.

Eine Übersicht der Plasma-Allantoin-Konzentration im Versuchsverlauf gibt die folgende Tabelle 13 und die Abbildung 5.

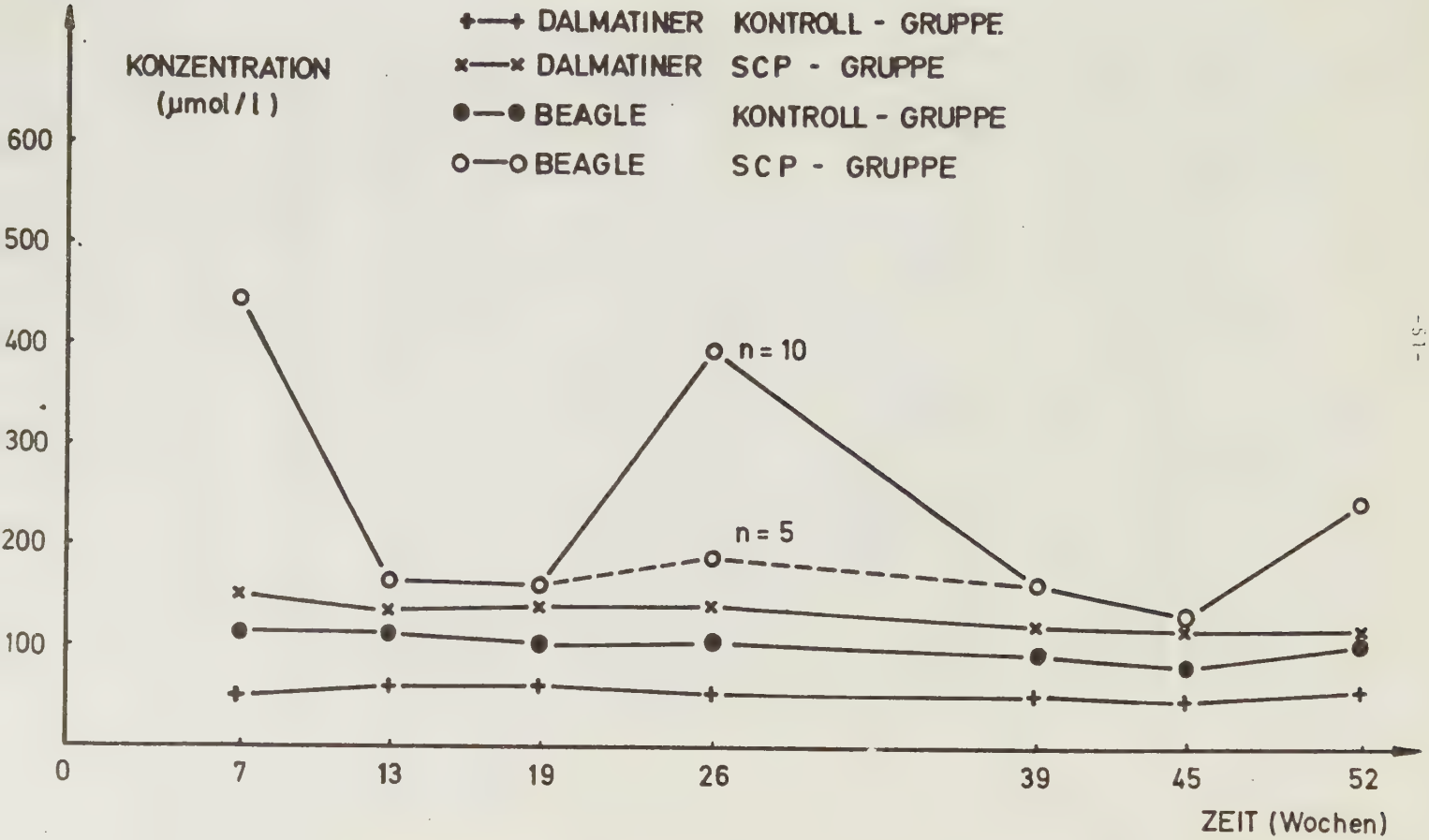
Tabelle 13: **ALLANTOIN-KONZENTRATION IM BLUTPLASMA** (µmol/l)

Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Versuchsbeginn	---	---	---	---
Woche 7	$116,4^{a}$	$442,7^{b}$	$50,3^{A}$	$151,4^{B}$
±	19,4	74,8	10,9	27,2
Woche 13	$117,0^{a}$	$165,3^{b}$	$58,8^{A}$	$137,2^{B}$
±	16,2	18,9	15,9	47,4
Woche 19	$102,4^{a}$	$160,2^{b}$	$57,7^{A}$	$143,0^{B}$
±	14,8	44,8	7,1	63,0
Woche 26	$105,4^{a}$	$396,5^{1)}$	$53,8^{A}$	$142,7^{B}$
±	19,3	231,3	17,3	22,9
Woche 39	$90,0^{a}$	$159,6^{b}$	$49,2^{A}$	$121,8^{B}$
±	15,7	29,0	7,0	16,4
Woche 45	$82,1^{a}$	$133,1^{b}$	$43,3^{A}$	$122,5^{B}$
±	30,1	49,4	6,0	17,2
Woche 52	$104,9^{a}$	$246,9^{b}$	$51,9^{A}$	$122,0^{B}$
±	12,7	118,5	9,7	17,0

1) Bei n = 5 (ohne Tiere Nr. 1, 3, 12, 14 und 16) ergibt sich eine durchschnittliche Allantoin-Konzentration von 187,7 ± 63,8 µmol/l

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

Abb. 5: ALLANTOINKONZENTRATION IM BLUTPLASMA



4.2.3 Uracil

Auch bei Uracil konnten bis zur 13. Versuchswoche (Beagle-SCP-Gruppe) und bis zur 19. Versuchswoche (Dalmatiner-SCP-Gruppe) ähnliche Konzentrationsabfälle wie bei Harnsäure und Allantoin festgestellt werden (Beagle-SCP-Gruppe von 12,5 µmol/l Woche 7) auf 5,6 µmol/l (Woche 13); Dalmatiner-SCP-Gruppe von 24,8 µmol/l (Woche 7) auf 9,5 µmol/l (Woche 19).

Im weiteren Versuchsverlauf lagen die durchschnittlichen Plasma-Uracil-Konzentrationen der Beagle-SCP-Gruppe immer nahezu auf Kontrollgruppenniveau (3-5 µmol/l), während die Werte bei der Dalmatiner-SCP-Gruppe konstant höher waren als die der entsprechenden Kontrollgruppe (7,5-10,7 µmol/l bei Dalmatiner-SCP-Gruppe bzw. 4,7-6,6 µmol/l bei Dalmatiner-Kontroll-Gruppe).

Die Plasmakonzentrationen an Uracil beider SCP-Gruppen in der 26. Versuchswoche dürften aller Wahrscheinlichkeit nach keine Nüchternwerte darstellen. Wiederum zeigen die gleichen Tiere (Tier Nr. B 1, B 3, B 12, B 14 und B 16) der Beagle-SCP-Gruppe und die gleichen Tiere (D 22 und D 30) der Dalmatiner-SCP-Gruppe wie bei den Blutspiegeln von Harnsäure und Allantoin überhöhte Werte.

Werden diese Tiere auch in diesem Fall von der Auswertung ausgeschlossen, ergeben sich aus den Restgruppen durchschnittliche Konzentrationen von $4,4 \pm 0,6$ µmol/l bei der Beagle-SCP-Gruppe und $16,7 \pm 3,6$ µmol/l bei der Dalmatiner-SCP-Gruppe.

Die folgende Tabelle 14 und die Abb. 6 orientieren über die Plasma-Uracil-Konzentration im Versuchsverlauf.

Tabelle 14: **URACIL-KONZENTRATION IM BLUTPLASMA**
(µmol/l)

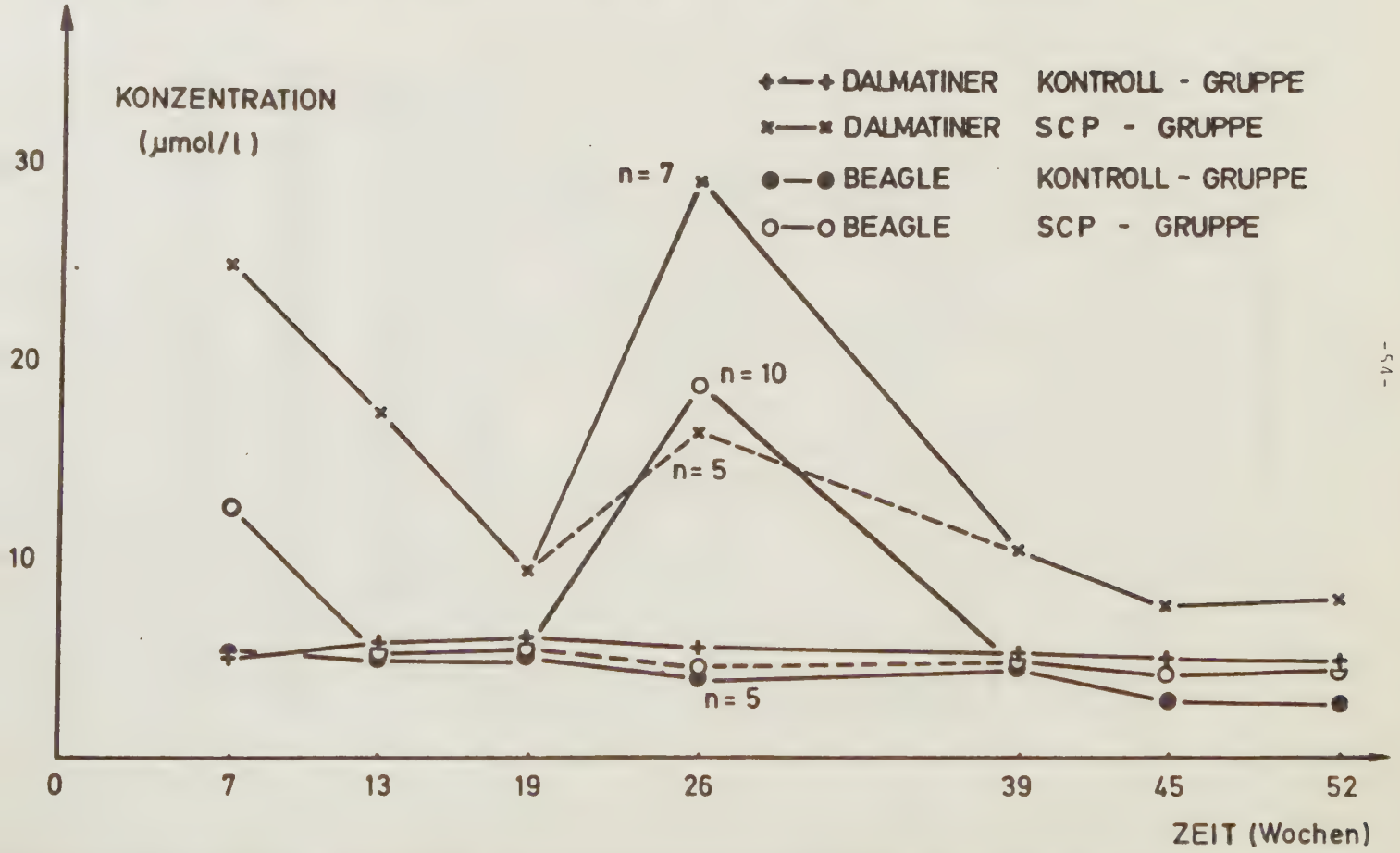
Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Versuchsbeginn	—	—	—	—
Woche 7	$5,4^{a}$	$12,5^{b}$	$5,0^{A}$	$24,8^{B}$
±	1,3	6,4	2,4	14,3
Woche 13	$5,3^{a}$	$5,6^{a}$	$6,2^{A}$	$17,3^{B}$
±	1,2	1,2	1,4	8,2
Woche 19	$4,9^{a}$	$5,5^{a}$	$6,6^{A}$	$9,5^{B}$
±	0,9	1,4	1,7	3,1
Woche 26	$3,9^{a}$	$18,9^{1)}$	$5,4^{A}$	$29,1^{2)}$
±	1,2	24,4	1,2	27,9
Woche 39	$4,8^{a}$	$5,4^{a}$	$5,5^{A}$	$10,7^{B}$
±	1,1	1,5	1,0	4,1
Woche 45	$3,0^{a}$	$3,9^{a}$	$5,0^{A}$	$7,5^{B}$
±	0,6	0,9	0,9	1,7
Woche 52	$2,9^{a}$	$4,3^{b}$	$4,7^{A}$	$8,1^{B}$
±	0,6	1,0	0,7	1,3

1) Beagle-SCP-Gruppe (n = 5) ohne Tier Nr. 1, 3, 12, 14, und 16 ergibt sich eine durchschnittliche Uracil-Konzentration von 4,4±0,6 µmol/l

2) Dalmatiner-SCP-Gruppe (n = 5) ohne Tier Nr. 22 und 30 ergibt sich eine durchschnittliche Uracil-Konzentration von 16,7±3,6 µmol/l

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

Abb. 6: URACILKONZENTRATION IM BLUTPLASMA



4.2.4 Gesamtpurine

Es überrascht nicht, daß auch der Verlauf der Gesamtpurinkonzentration während des Versuchs in den SCP-Gruppen deutliche Zusammenhänge in den Harnsäure- bzw. Allantoin- Plasmaspiegeln erkennen läßt, da diese die Hauptanteile bei der Summe der Purine darstellen. Bei der Beagle-SCP-Gruppe ist es das Allantoin, das durch seinen Abfall von 440 µmol/l auf 165 µmol/l zwischen der 7. und 13. Woche den größten Einfluß auf das Gesamtpurinverhalten ausübt, während das Absinken der Harnsäure von 67 µmol/l auf 17 µmol/l im gleichen Zeitraum den kleineren Beitrag dazu liefert. Die übrigen Purine haben dagegen keinen bemerkbaren Einfluß auf den Gesamtabfall von 542 µmol/l auf 208 µmol/l Gesamtpurine.

Die Dalmatiner-SCP-Gruppe verhält sich erwartungsgemäß andersartig. Hier ist das Absinken der Harnsäurekonzentration (von etwa 175 auf etwa 115 µmol/l zwischen 13. und 19. Woche) allein für den Gesamtpurinabfall von 360 auf 300 µmol/l verantwortlich. Allantoin, das bei dieser Gruppe während des ganzen Versuchs auf konstantem Niveau bleibt (zwischen 125 und 150 µmol/l) zeigt, wie auch die anderen Purinmetaboliten, keinen bemerkbaren Einfluß auf das Gesamtpurinverhalten.

Bemerkenswert erscheint noch die Tatsache, daß beide SCP-Gruppen nach dem Abfall der Gesamtpurine im weiteren Versuchsverlauf signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppen zeigen.

Tabelle 15 und Abb. 7 informieren über die Gesamtpurinkonzentration im Blutplasma während des Versuchs.

Tabelle 15: **GESAMTPURINKONZENTRATION IM BLUTPLASMA**
(µmol/l)

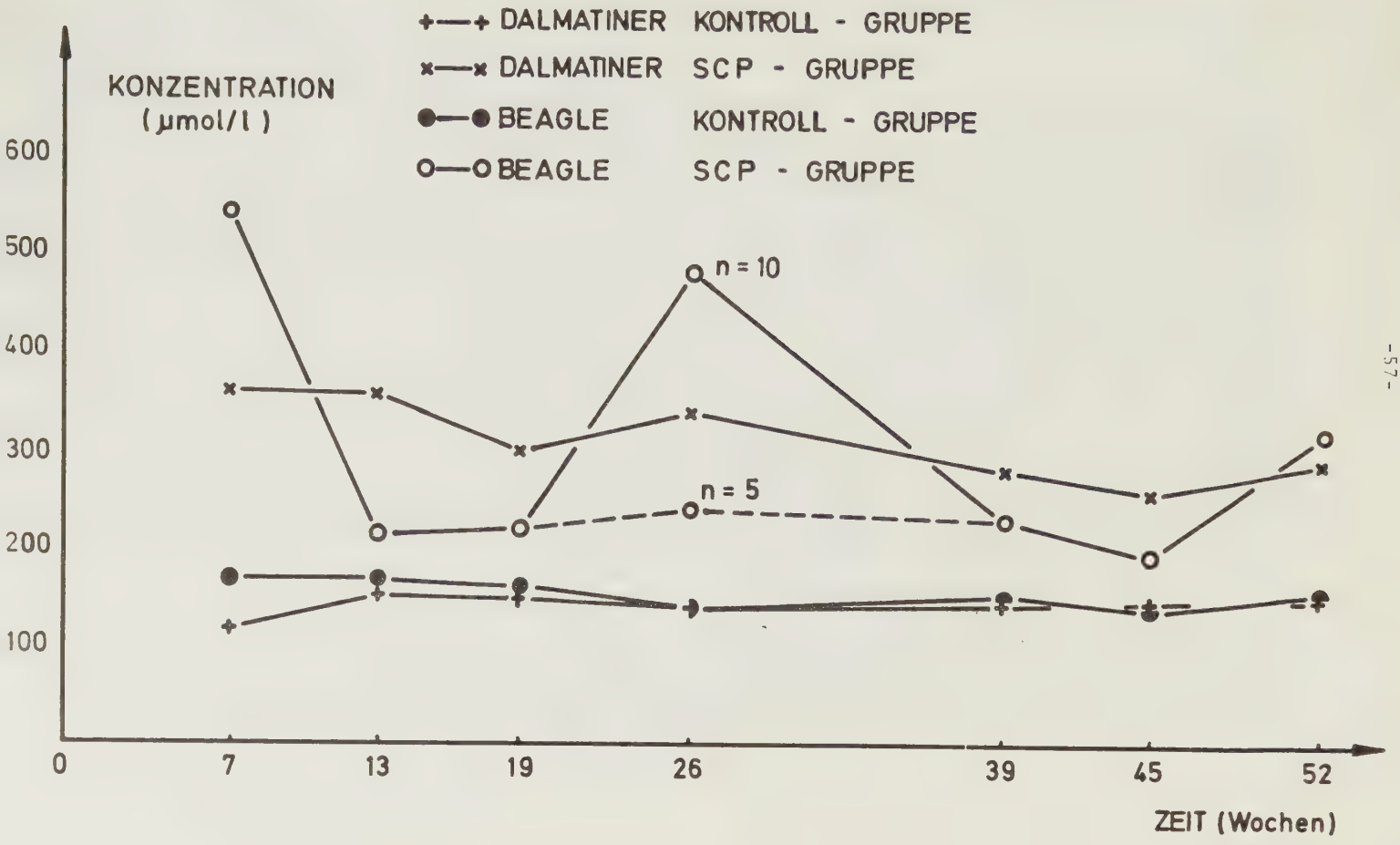
Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Versuchsbeginn	—	—	—	—
Woche 7	$169,4^{a}$	$543,5^{b}$	$120,6^{A}$	$358,9^{B}$
±	28,8	56,2	17,9	83,8
Woche 13	$170,5^{a}$	$208,2^{b}$	$153,9^{A}$	$354,6^{B}$
±	30,7	22,0	26,3	170,5
Woche 19	$164,1^{a}$	$217,9^{b}$	$149,9^{A}$	$301,1^{B}$
±	19,1	48,5	13,8	86,2
Woche 26	$143,0^{a}$	$483,0^{b)\,1)}$	$142,6^{A}$	$341,5^{B)\,2)}$
±	11,5	263,4	31,9	75,0
Woche 39	$152,0^{a}$	$230,0^{b}$	$145,6^{A}$	$277,8^{B}$
±	18,7	33,6	17,6	53,5
Woche 45	$140,2^{a}$	$194,9^{b}$	$146,8^{A}$	$259,0^{B}$
±	34,2	58,2	18,1	34,6
Woche 52	$157,7^{a}$	$322,8^{b}$	$150,8^{A}$	$288,2^{B}$
±	13,4	134,4	10,7	56,9

1) Beagle-SCP-Gruppe bei n = 5 (ohne 1, 3, 12, 14 und 16) ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtpurinkonzentration von 240,9 ± 60,1 µmol,/l

2) Dalmatiner-SCP-Gruppe bei n = 4 (ohne 22 und 30) ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtpurinkonzentration von 303,8 ± 45,7 µmol/l

Werte in einer Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

Abb. 7: GESAMTPURINKONZENTRATION IM BLUTPLASMA



4.3 Glukose

Wie auch bei den Ergebnissen der Glukosebestimmungen der 1. Medizinischen Tierklinik der Universität München konnten über den gesamten Versuchszeitraum keine fütterungsbedingten Differenzen zwischen Kontroll- und korrespondierenden SCP-Gruppen festgestellt werden. Die durchschnittlichen Werte lagen meist an der oberen Grenze des Normalbereichs.

Einzig auffällig waren die Unterschiede zwischen eigenen Bestimmungen und denen der Klinik (Reflomattest, siehe Tab. 23), die auf die unterschiedliche Bestimmungsmethode zurückgeführt werden dürften.

Tabelle 16 zeigt den Verlauf der Glukosekonzentration im Blutplasma.

Tab. 16: **GLUKOSEKONZENTRATION IM BLUTPLASMA**
(mg/100 ml)

Rasse	Beagle		Dalmatiner	
Tierzahl	9	10	8	6
Gruppe	Kontrolle	SCP	Kontrolle	SCP
Versuchsbeginn	—	—	—	—
Woche 7	99,9	110,8	109,8	108,2
±	9,3	9,7	3,9	7,4
Woche 13	109,3	109,2	99,0	99,4
±	4,8	9,9	9,7	6,4
Woche 20	85,7	90,4	91,0	94,4
±	16,1	13,8	12,4	8,0
Woche 26	98,8	94,8	94,7	90,8
±	8,8	10,8	9,3	8,2
Woche 33	88,6	85,9	82,3	83,9
±	11,5	12,2	13,3	20,6
Woche 39	86,3	92,9	81,0	71,5
±	12,8	27,0	19,1	13,1
Woche 45	101,9	100,1	96,1	91,4
±	8,5	3,1	8,3	10,4
Woche 52	89,6	84,8	88,9	79,2
±	11,1	17,7	15,8	13,8

5 KLINISCHE UND PATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

5.1 Methodik

5.1.1 Pathologische Untersuchungen

Nach jeweiliger Futterkarenz von etwa 16 Stunden (Futterentzug am Vorabend) wurden die Tiere im Sektionsraum des Instituts für Tierpathologie der LMU-München gewogen und narkotisiert. Aufgrund der übrigen Routineuntersuchungen waren die Tiere an den Vorgang gewöhnt und kaum erregt. Daher konnte auf eine Prämedikation im Sinne einer Sedierung verzichtet werden. Als Narkose wurde eine Neuroleptanalgesie, bestehend aus Hypnomidate^{R} und Fentanyl (Jansen) durchgeführt. Dazu wurde ein Gemisch aus 0.05 mg Fentanyl und 1 mg Etomidate pro kg Körpergewicht langsam in die Vena cephalica antebrachii über einen Zeitraum von etwa 30 bis 40 Sekunden verabreicht. Die Wirkung trat circa 60 bis 90 Sekunden nach Beginn der Injektion ein und konnte durch Nachdosieren entsprechend verlängert werden.

Diese Art der Narkose wurde von Erhardt (1978, Institut für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München) empfohlen. Als wesentliche Eigenschaft des Narkotikums wird hervorgehoben, daß der Stoffwechsel nicht oder nur geringfügig beeinflußt wird. Eine Blutverlagerung in innere Organe, besonders in die Leber, sei nicht zu erwarten.

Bei ausreichender Narkosetiefe (Schmerzausschaltung) wurde jeder Hund in Rückenlage fixiert, die Brusthöhle median eröffnet und die Organ- bzw. Gewebeentnahme durchgeführt.

Nach Entnahme von Herz (ohne Arterienstämme), Leber (ohne Gallenflüssigkeit), Nieren (mit Kapsel, ohne Fett), Milz, Dünndarm (leer) und Schilddrüsen (mit Kapsel) wurden diese Organe gewogen. Von allen histologisch zu untersuchenden Organen (s. 3.1.5.5) wurden daraufhin Proben für histologische Präparate von einer oder mehreren Lokalisationen entnommen und zur weiteren Verwendung in Alkohol bzw. Formalin aufbewahrt.

5.2 Ergebnisse klinischer Untersuchungen

5.2.1. Allgemeine klinische Untersuchung

Die klinische Einstellungsuntersuchung im Oktober 1981 zeigte bei einigen Tieren noch leichte Erscheinungen (Husten, Nasenausfluß) einer gerade überstandenen Erkrankung des Respirationssystems (Zwingerhusten).

In der weiteren Folge der vierteljährlichen klinischen Untersuchungen konnte als einziger auffälliger und über den gesamten Versuchszeitraum vorhandener Befund eine mehr oder weniger starke Rötung aller sichtbaren Schleimhäute im Kopfbereich erhoben werden. Daneben waren sehr oft die Tonsillen mäßig vergrößert. Eine Häufung dieser Symptome fiel in keiner der Versuchsgruppen auf.

Bei der 2. klinischen Untersuchung wurde an den Tieren beider SCP-Gruppen, besonders jedoch in der Dalmatinergruppe, fortwährend bis Versuchsende ein gegenüber den Kontrollgruppen mäßiger Ernährungszustand sowie eine deutlich geringere Größe festgestellt.

5.2.2 Klinisch chemische Untersuchungen

5.2.2.1 Hämoglobingehalt und Hämatokrit

Nach einer anfänglichen (altersbedingten) Anämie zeigten die Tiere im weiteren Versuchsverlauf eine weitgehende Normalisierung beider Blutwerte, ohne daß auffällige fütterungsbedingte Differenzen erkennbar wurden.

Den Verlauf beider Parameter über den gesamten Versuchszeitraum zeigen die Tabellen 17 und 18.

5.2.2.2 Leukozytenzahl im Blut

Die Ergebnisse aus der klinischen Einstellungsuntersuchung zeigten bei allen Gruppen hohe, am oberen Grenzbereich (12000/ µl) bzw. leicht darüber liegende (13350/ µl bei Dalmatinerkontrollgruppe) Leukozytenzahlen, die wohl mit der überstandenen Krankheit des Respirationstrakts (Zwingerhusten) während der Vorperiode ursächlich in Zusammenhang standen.

In der Folgezeit änderte sich dieses Bild in der Weise, daß bei den Kontrollgruppen die Leukozytenzahlen in niedrigere Normbereiche absanken (auch bei Dalmatinerkontrollgruppe) und die korrespondierenden SCP-Gruppen erhöhte (über den Normbereich) durchschnittliche Leukozytenzahlen aufwiesen.

Erwähnenswert ist auch noch der Befund, daß Beagle offensichtlich niedrigere Normalwerte als Dalmatiner besitzen. Bei SCP-Belastung zeigt sich dieses Ergebnis noch deutlicher. Vermutlich reagiert der Dalmatiner empfindlicher und länger andauernd, wie auch andere Versuchsparameter (z.B. Wachstum) zeigen, auf SCP in Hochdosierung.

Näheres über die Entwicklung der Leukozytenzahlen während des gesamten Versuchszeitraums läßt sich aus Tabelle 19 entnehmen.

Tabelle 17: **HÄMOGLOBIN** (g/100 ml)

(Normalbereich 15 - 19,5 g/100 ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**12,6**	**12,6**	**11,2**	**12,7**
±s	1,0	0,9	1,8	1,7
Befunde über Normbereich	- 9	- 10	- 8	- 6
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**16,5**	**13,9**	**14,9**	**14,8**
±s	1,0	1,0	1,6	0,6
Befunde über Normbereich	0	- 8	- 3	-3
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**16,4**	**15,9**	**16,3**	**15,3**
±s	1,3	0,7	1,3	0,8
Befunde über Normbereich	- 1	- 1	- 1	- 2
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**15,9**	**14,6**	**15,9**	**14,9**
±s	1,9	1,5	1,2	1,0
Befunde über Normbereich	- 2	- 5	- 1	- 3
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**19,2**	**18,3**	**19,8**	**17,4**
±s	1,5	1,0	1,9	1,0
Befunde über Normbereich	3	0	3	0

Tabelle 18: **HÄMATOKRIT (%)**

(Normalbereich 44 -52 %)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**40,7**	**40,8**	**36,3**	**39,7**
±s	2,6	2,4	4,9	4,1
Befunde über Normbereich	- 9	- 9	- 8	- 6
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**49,0**	**42,2**	**44,0**	**43,5**
±s	3,0	2,7	4,1	1,5
Befunde über Normbereich	1	- 6	- 2	- 3
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**48,3**	**47,2**	**48,0**	**46,5**
±s	3,0	1,5	3,7	2,4
Befunde über Normbereich	1	0	1	- 1
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**48,0**	**44,1**	**47,4**	**45,2**
±s	5,5	3,8	3,5	2,9
Befunde über	+ 2		+ 1	
Normbereich	- 2	- 4	- 1	- 2
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**50,1**	**48,3**	**50,4**	**45,7**
±s	3,4	2,7	5,0	2,5
Befunde über		+ 1	+ 1	
Normbereich	3	- 1	- 1	- 1

Tabelle 19: **LEUKOZYTEN** (Anzahl/ µl)
(Normalbereich 6000 - 12000 / µl)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	11800	12300	13350	11600
±s	2100	2400	3400	4750
Befunde über Normbereich	5	4	5	2
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	11900	15200	10800	16550
±s	1250	3850	620	6000
Befunde über Normbereich	4	9	0	5
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	9800	14000	13100	15550
±s	1600	2450	1550	2450
Befunde über Normbereich	1	6	7	6
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	10900	13000	11400	14600
±s	2350	2250	2250	4250
Befunde über Normbereich	3	5	2	4
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	9700	14200	11950	17000
±s	2400	3000	1800	4250
Befunde über Normbereich	2	8	3	4

5.2.2.3 Harnstoffkonzentration im Blutplasma

Die durchschnittlichen Harnstoffkonzentrationen aller Rationsgruppen lagen zu Versuchsbeginn alle im Normbereich (20-50 mg/100 ml). Bereits die Harnstoffwerte in der 13.Versuchswoche zeigten bei der SCP-Dalmatinergruppe eine deutlich über dem Normalbereich liegende und von der Dalmatiner-Kontrollgruppe signifikant unterschiedliche durchschnittliche Harnstoffkonzentration im Plasma (60 mg/100 ml).

Diese Unterschiede bestanden über den gesamten Versuchszeitraum. Die Befunde in der 26. Versuchswoche zeigten in der Tendenz ähnliche Ergebnisse, wobei die Plasma-Harnstoff-Konzentrationen in allen Gruppen (außer Beagle-Kontroll-Gruppe) höher lagen. Der fehlende Futterentzug könnte auch hier die mögliche Ursache sein. Bei der nächsten Untersuchung in der 39. Woche wurden dann wieder in etwa Werte wie in der 13. Woche gefunden.

Tabelle 20 zeigt die Harnstoffkonzentrationen über den gesamten Versuchsverlauf.

5.2.2.4 Kreatinin

Über den gesamten Versuchszeitraum wurden keine außergewöhnlichen, fütterungsbedingten Unterschiede der Kreatiningehalte im Plasma beobachtet.

Nur in der Dalmatiner-SCP-Gruppe zeigte ein Tier (D 31) für zwei Untersuchungstermine (26. Woche und 39. Woche) ansteigende Plasmakonzentrationen. Damit einher ging eine zunehmende Futterverweigerung, Schwäche und Kachexie des Tieres sowie ein erhöhter Wasserverbrauch in der Gruppe, der mit der Nierenerkrankung des Tieres und damit einhergehender höherer Wasseraufnahme in Zusammenhang stehen dürfte. Schließlich wurde das Tier getötet und zur Sektion gebracht, die als Krankheitsursache (siehe 3.5) eine pyelonephritische Schrumpfniere mit Nierenbeckensteinen ergab.

Nähere Einzelheiten zum Verlauf der Kreatininkonzentrationen gibt Tabelle 21 wieder.

Tabelle 20: **HARNSTOFF** (mg/100 ml)

(Normalbereich 20 - 50 mg/100 ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**41,4**	**40,5**	**39,6**	**45,0**
±s	7,5	7,6	8,9	19,4
Befunde über Normbereich	1	1	1	2
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**35,0**	**22,5**	**33,3**	**60,0**
±s	11,0	8,0	7,6	16,8
Befunde über Normbereich	0	- 2	0	4
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**38,9**	**54,0**	**59,4**	**72,8**
±s	17,1	19,7	21,9	16,3
Befunde über Normbereich	1	6	6	6
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**40,6**	**40,2**	**36,4**	**61,0**
±s	7,9	8,7	5,3	16,9
Befunde über Normbereich	1	2	0	6
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**31,3**	**30,2**	**32,3**	**61,3**
±s	11,6	13,1	9,7	11,6
Befunde über Normbereich	1	1	1	5

Tabelle 21: **KREATININ** (mg/100 ml)
(Normalbereich 1 - 2 mg/100 ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	---	---	---	---
±s	---	---	---	---
Befunde über Normbereich	---	---	---	---
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**0,7**	**0,6**	**0,7**	**0,9**
±s	0,2	0,1	0,1	0,3
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,9**
±s	0,1	0,1	0,1	0,1
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**0,8**	**0,9**	**1,1**	**1,3**
±s	0,1	0,2	0,4	0,2
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,9**
±s	0,1	0,1	0,1	0,2
Befunde über Normbereich	0	0	0	0

5.2.2.5 EKG-Auswertung

Zu allen Untersuchungsterminen wiesen die EKG´s der Tiere nur geringgradige Abweichungen auf.

Einzelne Tiere jedoch zeigten im Versuchsverlauf häufiger Veränderungen am EKG, die zumindest in beiden Dalmatiner-Gruppen durch die morphologische und histologische Untersuchung bestätigt werden konnten.

Im Einzelnen waren dies bei der Beagle-Kontroll-Gruppe und bei der Beagle-SCP-Gruppe je ein Tier(B 18 KON und B 16 SCP), bei der Dalmatiner-Kontroll-Gruppe 2 Tiere (D 32 alle Termine, D 21 alle Termine außer 26. Woche) und bei der Dalmatiner-SCP-Gruppe 3 Tiere (D 34 alle Termine, D 22 in der 26. und 51. Woche, D 24 in der 39. und 51. Woche).

In allen Fällen handelte es sich um beginnende Ventrikel- bzw. Vorhofdilatationen oder nur um vektorielle Veränderungen.

Nähere Einzelheiten über die Anzahl an veränderten EKG-Befunden vermittelt Tabelle 22.

5.2.2.6 Glukose, Gesamteiweiß, Differentialblutbild, GOT, GPT, AP und γ-GT

Es wurden keine fütterungsbedingten Unterschiede zwischen Kontroll- und SCP-Gruppen bei diesen Versuchsparametern beobachtet.

Die Tabellen 23 bis 29 zeigen diese Versuchsparameter im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 22: EKG-AUSWERTUNG

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81) EKG-AUSWERTUNG:				
unauffällig	9	10	8	6
mit Befund	-	-	-	-
Woche: 13 (19./20./21.1.82) EKG-AUSWERTUNG:				
unauffällig	9	9	6	6
mit Befund	-	1	2	-
Woche: 26 (20./21./22.4.82) EKG-AUSWERTUNG:				
unauffällig	8	8	5	3
mit Befund	1	2	3	3
Woche: 39 (20./21./22.7.82) EKG-AUSWERTUNG:				
unauffällig	7	10	6	4
mit Befund	2	-	2	2
Woche: 52 (19./20./21.10.82) EKG-AUSWERTUNG:				
unauffällig	8	8	5	3
mit Befund	1	2	3	3

Tabelle 23: **GLUKOSE** (mg/100 ml)
(Normalbereich 50 - 100 mg/100 ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**105,6**	**103,9**	**99,2**	**96,5**
±s	8,0	8,8	23,1	24,0
Befunde über Normbereich	7	6	4	3
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**117,0**	**120,8**	**111,9**	**120,0**
±s	10,0	7,3	8,8	13,0
Befunde über Normbereich	8	10	7	5
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**91,4**	**87,8**	**85,1**	**79,5**
±s	17,4	12,5	13,8	15,2
Befunde über Normbereich	3	2	2	1
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**68,6**	**73,3**	**61,8**	**73,0**
±s	12,3	19,2	13,2	17,3
Befunde über Normbereich	0	+ 1 - 2	- 3	0
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**76,7**	**87,2**	**76,1**	**63,2**
±s	13,2	7,1	17,9	12,3
Befunde über Normbereich	0	0	0	0

Tabelle 24: **GESAMTEIWEISS** (g/100 ml)
(Normalbereich 5,5 - 7,5 g/100 ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	---	---	---	---
±s	---	---	---	---
Befunde über Normbereich	---	---	---	---
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	---	---	---	---
±s	---	---	---	---
Befunde über Normbereich	---	---	---	---
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**5,9**	**6,0**	**5,8**	**6,0**
±s	0,7	0,5	0,5	0,4
Befunde über Normbereich	- 2	- 1	- 3	0
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**6,6**	**6,3**	**5,9**	**6,0**
±s	0,4	0,4	0,7	0,2
Befunde über Normbereich	0	0	- 1	0
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**6,2**	**6,1**	**5,9**	**5,6**
±s	0,4	0,4	0,4	0,2
Befunde über Normbereich	0	0	- 2	- 1

Tabelle 25: **DIFFERENTIALBLUTBILD (%)**

(Normalbereiche: Segm. Granuloz. 55-75 %, Stab.Gran. 0-4 %,)
(Eos. Gran. 0-4 %, Lymphozyten 13-30 %, Monozyten 0-4 %)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81) **Mittelwerte von**				
Segm.Granulozyten	60,1	57,5	67,3	58,5
Stabk.Granulozyten	3,9	6,3	1,5	1,8
Eos. Granulozyten	2,3	1,6	4,0	4,3
Lymphozyten	32,3	34,0	25,1	33,5
Monozyten	1,2	2,6	1,9	1,8
Woche: 13 (19./20./21.1.82) **Mittelwerte von**				
Segm.Granulozyten	60,9	70,9	65,9	70,3
Stabk.Granulozyten	1,2	1,6	0,4	0,3
Eos. Granulozyten	3,6	1,8	2,6	2,7
Lymphozyten	31,6	25,3	30,8	25,8
Monozyten	2,8	0,4	0,4	0,8
Woche: 26 (20./21./22.4.82) **Mittelwerte von**				
Segm.Granulozyten	65,0	67,9	67,8	71,5
Stabk.Granulozyten	0,4	0,6	0,5	0,3
Eos. Granulozyten	4,4	2,4	2,8	2,7
Lymphozyten	28,8	28,8	28,1	25,3
Monozyten	1,0	0,3	0,9	0,2
Woche: 39 (20./21./22.7.82) **Mittelwerte von**				
Segm.Granulozyten	65,0	63,9	62,1	68,0
Stabk.Granulozyten	2,0	1,9	1,5	1,5
Eos. Granulozyten	4,1	5,6	11,0	4,7
Lymphozyten	26,3	26,2	22,4	22,7
Monozyten	2,7	2,4	3,0	3,3
Woche: 52 (19./20./21.10.82) **Mittelwerte von**				
Segm.Granulozyten	64,7	67,6	68,4	77,2
Stabk.Granulozyten	1,0	0,3	0,5	0,3
Eos. Granulozyten	5,2	5,1	6,6	6,0
Lymphozyten	27,6	25,8	23,6	16,0
Monozyten	1,6	1,4	0,9	0,5

Tabelle 26: GOT (mU/ml)

(Normalbereich bis 40 mU/ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**13,6**	**15,3**	**16,8**	**21,5**
±s	2,2	3,8	2,3	5,5
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	----	----	----	----
±s	----	----	----	----
Befunde über Normbereich	----	----	----	----
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**16,1**	**19,9**	**32,0***	**25,7**
±s	6,2	6,8	23,3	5,6
Befunde über Normbereich	0	0	1	0
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**18,9**	**18,1**	**16,6**	**24,8**
±s	5,9	4,3	2,3	4,8
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**15,9**	**25,9****	**15,5**	**22,3**
±s	4,5	22,6	2,2	5,5
Befunde über Normbereich	0	1	0	0

* D27 : 87 mU/ml (Woche 26)

** B 6 : 89 mU/ml (Woche 52)

Tabelle 27: GPT (mU/ml)

(Normalbereich bis 50 mU/ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**20,6**	**24,8**	**18,4**	**27,5**
±s	3,0	4,3	5,6	11,2
Befunde über Normbereich	0	0	0	1
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**27,0**	**32,1**	**24,9**	**27,3**
±s	8,0	6,2	4,6	12,5
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**25,7**	**24,7**	**39,8** ✖	**42,7** *
±s	6,9	6,5	17,8 o	30,2
Befunde über Normbereich	0	0	3	2
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**29,6**	**31,7**	**26,5**	**39,7** *
±s	6,0	6,9	7,5	21,6
Befunde über Normbereich	0	0	0	1
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**28,1** Ø	**30,2**	**24,8**	**38,7** O
±s	11,7	4,0	4,9	11,6
Befunde über Normbereich	1	0	0	1

o D28 : 69 mU/ml (Woche 26)
✖ D27 : 53 mU/ml (Woche 26)
✖ D21 : 54 mU/ml (Woche 26)

* D25 : 100 mU/ml (Woche 26)
* D25 : 83 mU/ml (Woche 39)
Ø B7 : 56 mU/ml (Woche 52)
O D24 : 50 mU/ml (Woche 52)

Tabelle 28: **AP** (mU/ml)
(Normalbereich bis 190 mU/ml)
(bei wachsenden Tieren erhöht)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**221,6**	**242,3**	**277,0**	**207,7**
±s	43,2	52,1	63,8	63,1
Befunde über Normbereich	7	9	8	3
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	**149,0**	**122,8**	**250,5**	**153,5**
±s	39,0	25,4	103,0	57,2
Befunde über Normbereich	2	0	6	2
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	**86,6**	**73,9**	**154,4**	**136,3**
±s	53,1	21,2	51,8	74,9
Befunde über Normbereich	1	0	3	1
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**79,1**	**67,8**	**97,6**	**84,7**
±s	33,4	20,7	25,7	34,5
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**67,3**	**55,8**	**74,8**	**59,3**
±s	31,9	15,2	16,8	13,4
Befunde über Normbereich	0	0	0	0

Tabelle 29: γ-GT (mU/ml)
(Normalbereich bis 6 mU/ml)

BEHANDLUNG	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER	KONTROLLFUTTER	SCP-FUTTER
RASSE	BEAGLE	BEAGLE	DALMATINER	DALMATINER
Tierzahl	9	10	8	6
Woche: -1 (16./17.10.81)				
Mittelwert	**1,9**	**1,8**	**1,1**	**1,5**
±s	0,6	1,0	0,4	0,5
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 13 (19./20./21.1.82)				
Mittelwert	—	—	—	—
±s	—	—	—	—
Befunde über Normbereich	—	—	—	—
Woche: 26 (20./21./22.4.82)				
Mittelwert	—	—	—	—
±s	—	—	—	—
Befunde über Normbereich	—	—	—	—
Woche: 39 (20./21./22.7.82)				
Mittelwert	**2,1**	**2,0**	**1,7**	**1,4**
±s	0,7	0,5	0,5	0,5
Befunde über Normbereich	0	0	0	0
Woche: 52 (19./20./21.10.82)				
Mittelwert	**1,8**	**1,0**	**1,9**	**1,4**
±s	0,6	0,6	0,9	0,6
Befunde über Normbereich	0	0	0	0

5.3 Ergebnisse pathologischer Untersuchungen

5.3.1 Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Im allgemeinen wurden nur geringgradige morphologische Veränderungen festgestellt.

Bei allen Tiergruppen zeigten sich makroskopisch erkennbare Veränderungen an den Nieren in Form von parasitär bedingten Granulomen. Diese Befunde sind vermutlich auf den während des gesamten Versuchs mehr oder weniger stark aufgetretenen Parasitenbefall zurückzuführen.

Auffällig waren bei beiden Dalmatinergruppen die gehäuft auftretenden Herz- und Herzklappenbefunde. So wiesen in der Dalmatiner-Kontrollgruppe 4 von 8 Tieren fibrotische Veränderungen auf, während sich in der SCP-Gruppe bei 4 von 6 Tieren Veränderungen derselben Art zeigten, die etwa dasselbe Ausmaß wie bei den Tieren der Kontrollgruppe hatten.

Bei einem Tier der Dalmatiner-SCP-Gruppe (D 34) waren umfangreiche Veränderungen am Endocard (Endocarditis chronica circumscripta, etwa 5-Mark-Stück groß) als eigentlich auffälligster Befund zu erkennen.

In beiden Beagle-Gruppen waren, ohne daß makroskopisch erkennbare Veränderungen an Herz und Herzklappen auftraten, geringgradige Veränderungen in der Lunge zu beobachten.

Die glasigen, graugelben bis rötlichen Herde, histologisch als eitrige, fibrinöse oder nekrotisierende Herdpneumonien beschrieben, stellten vermutlich Residuen der in der Vorversuchsperiode abgelaufenen Erkrankung des Respirationsapparates (Zwingerhusten) dar.

5.3.2 Pathologisch-histologische Untersuchungen

Im allgemeinen konnten die makroskopisch erhobenen Befunde durch die histologischen Untersuchungen bestätigt werden.

So wurden zum Beispiel bei beiden Dalmatinergruppen beginnende bis manifeste entzündliche Nierenveränderungen festgestellt, die von interstitiellen mononukleären Infiltraten bis zur chronisch eitrigen Herdnephritis reichten.

Innerhalb der Dalmatiner-Kontrollgruppe zeigten 6 von 8 Tieren (n = 8) derartige Veränderungen, die jedoch in Ausmaß und Schwere weniger ausgeprägt waren als in der SCP-Gruppe (5 von 6 Tieren mit pathologischen Befunden).

Bei den Beagle-Gruppen konnten solche Veränderungen nicht festgestellt werden.

Eine ähnliche Verteilung zeigten auch die Befunde an Herz und Herzklappen. Während wiederum beide Beagle-Gruppen kaum Veränderungen am genannten Organ (jeweils ein Tier aus jeder Gruppe zeigte eine beginnende Mitralfibrose) aufwiesen, waren Befunde in den Dalmatiner-Gruppen wie bei der Untersuchung der Nieren häufiger.

In der Dalmatiner-Kontrollgruppe zeigten 2 von 8 Tieren Bindegewebsnarben im Endocard und 3 von 8 Tieren beginnende bis leichte Klappenfibrose der Mitralis.

Bei 5 von 6 Tieren der Dalmatiner-SCP-Gruppe wurde eine leichte bis mäßige Mitralisfibrose festgestellt, in etwa derselben Ausprägung wie bei den Tieren der Dalmatiner-Kontroll-Gruppe.

Ein Tier der Dalmatiner-SCP-Gruppe (D 34) wies eine chronische Endocarditis mit Bindegewebsnarben auf, wobei in vorausgegangenen klinischen Untersuchungen schon Veränderungen am EKG des Tieres sichtbar waren. Die Zusammenfassung für die pathologischen Untersuchungen (Prof.Dr.J.von Sandersleben, Vorstand des Instituts für Tierpathologie der LMU München) lautet:

"Aufgrund der morphologischen Untersuchungen ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, daß die Verabreichung von SCP mit dem Futter, in der im Versuch angewandten Dosierung, bei Hunden histomorphologisch erfaßbare Veränderungen zur Folge hat. Ob der - gemessen an der Kontrollgruppe - verringerte Glykogengehalt in den Lebern der Dalmatiner mit SCP-Fütterung versuchsbedingt ist oder nicht, läßt sich nicht entscheiden. In den Beagle-Gruppen zeigte sich dieser Unterschied nicht."

5.3.3 Absolute und relative Organgewichte

Schon bei der Gegenüberstellung der absoluten Organgewichte von entsprechenden SCP- und Kontrollgruppen fällt auf, daß die leichteren Tiere aus den SCP-Gruppen fallweise höhere Organgewichte aufwiesen als Tiere der korrespondierenden Kontroll-Gruppen.

Der auffälligste Hinweis zu dieser Feststellung findet sich bei den Dünndarmgewichten beider SCP-Gruppen (Beagle SCP-Gruppe um 20 % höher als Beagle Kontrollgruppe; Dalmatiner SCP-Gruppe um 29 % höher als Dalmatiner-Kontroll-Gruppe).

Die absoluten Gewichte der anderen Organe zeigen die gleiche Tendenz in allen Gruppen, die Differenzen sind jedoch geringer. Bei den Dalmatinern waren allerdings die absoluten Herz- und Lebergewichte der Kontrollgruppe entsprechend der höheren Lebendmasse ebenfalls höher ausgefallen als in der SCP-Gruppe.

Die Mittelwerte der Organgewichte finden sich in Tabelle 30.

Tab. 30: **ABSOLUTE ORGANGEWICHTE**

(g±s)

Woche	KON n=9	Beagle	SCP n=10	KON n=8	Dalmatiner	SCP n=6
LM Sektion	15,4		14,2	20,4		16,8
±s	2,3		2,6	1,1		2,3
Herz	119^{a}		119^{a}	130^{A}		119^{A}
±s	17		19	5		24
Leber	412^{a}		453^{a}	517^{A}		457^{A}
±s	105		106	81		59
Niere	63^{a}		75^{b}	77^{A}		76^{A}
±s	9		15	7		13
Milz	43^{a}		53^{b}	52^{A}		53^{A}
±s	13		12	13		16
Dünndarm	303^{a}		360^{b}	331^{A}		427^{B}
±s	34		63	42		73
Schilddrüse	0,9^{a}		1,0^{a}	1,1^{A}		1,2^{A}
±s	0,2		0,2	0,2		0,2

Werte in der gleichen Zeile mit unterschiedlichen Buchstabenindices gleicher Größe (nur Beagle bzw. Dalmatiner untereinander) sind mit $p < 0.05$ voneinander verschieden.

Wie Tabelle 31 zeigt, ergeben sich nahezu bei allen gewogenen Organen signifikante Differenzen auch oder gerade in den relativen Organgewichten, da hier die geringere Körpermasse der SCP-Tiere mit in die Berechnung eingeht. Die SCP-Gruppen wiesen durchweg höhere relative Organgewichte als die entsprechenden Kontrollgruppen auf.

Besonders auffällig waren wiederum die Dünndarmgewichte, die bei beiden SCP-Gruppen signifikant ($p < 0.001$) höher lagen als bei den korrespondierenden Kontroll-Gruppen.

Tab. 31: **RELATIVE ORGANGEWICHTE**
(in % der LM)

Woche	KON n=9 Beagle	SCP n=10	KON n=8 Dalmatiner	SCP n=6
Herzgewicht	$0,78^{a}$	$0,83^{a}$	$0,64^{A}$	$0,71^{B}$
% der LM ±s	0,12	0,11	0,03	0,11
Lebergewicht	$2,66^{a}$	$3,19^{b}$	$2,53^{A}$	$2,72^{A}$
% der LM ±s	0,42	0,38	0,35	0,18
Nierengewicht	$0,41^{a}$	$0,53^{b}$	$0,38^{A}$	$0,45^{B}$
% der LM ±s	0,06	0,04	0,02	0,04
Milzgewicht	$0,29^{1)a}$	$0,36^{b}$	$0,26^{A}$	$0,32^{B}$
% der LM ±s	0,08	0,13	0,07	0,10
Schilddrüse	$0,060^{a}$	$0,068^{b}$	$0,056^{A}$	$0,070^{B}$
% der LM ±s	0,011	0,011	0,011	0,009
Dünndarmgewicht	$1,98^{a}$	$2,56^{b}$	$1,62^{A}$	$2,54^{B}$
% der LM ±s	0,20	0,25	0,17	0,31

1) n = 8 Wegen sichtbar starker Blutfülle wurde das Meßergebnis von Beagle Nr. 18 nicht in die Statistik (nur relatives Milzgewicht) einbezogen.

2) Werte in der gleichen Zeile mit verschiedenen Buchstabenindices (nur Beagle bzw. Dalmatiner untereinander) sind mit $p < 0,05$ voneinander verschieden.

6 DISKUSSION

6.1 Wachstum

Es hat sich gezeigt, daß die Verfütterung einer hoch SCP-haltigen Diät an Beagle und Dalmatiner zwar keine gravierenden Wachstumsdepressionen wie bei Hühnerküken verursacht (GROPP et al. 1980), deutliche Unterschiede waren jedoch bei beiden Hunderassen zwischen SCP -Gruppen und caseingefütterten Kontrollgruppen erkennbar.

Trotz höherer Futteraufnahme pro Gewichtseinheit Körpermasse wiesen beide SCP -Gruppen eine signifikant geringere Wachstumsintensität auf.

Wachstum bedeutet eine positive Bilanz von Protein, Energie (Fett) und Mineralstoffen, geringeres Wachstum demzufolge einen geringeren Stoffansatz. Dabei wird entweder weniger Substanz aus dem Darm resorbiert, oder schon Resorbiertes in geringerem Maße als Körpermasse angesetzt und in der Regel nach Oxidation ausgeschieden. Andere Einflüße, wie Krankheit oder Mangelzustände kommen bei unserer Betrachtung nicht in Frage.

Da in unserem Versuch keine Bilanzen durchgeführt wurden, können über die Ursachen des geringeren Wachstums der Tiere der SCP -Gruppen nur Vermutungen angestellt werden.

Vom Gehalt des Futters an Protein, Energie und Mineralstoffen war ein negativer Einfluß auf das Wachstum nicht zu erwarten, da beide Rationen isokalorisch (2000 kJ/g) und reinproteinäquivalent (29%) berechnet waren. Mineralstoffe (Ca und P sowie NaCl) waren in Relation zueinander ausgeglichen vorhanden, das Aminosäurenmuster ließ auf eine ausreichende Aminosäurenversorgung schließen.

Schon die Untersuchungen von JARDE (1980) an Ratten zeigten eine geringere wahre und scheinbare Verdaulichkeit der Trockensubstanz und des Rohproteins von Probion-haltigem Futter gegenüber Futter mit Casein als Eiweißträger.

Mäßiger Ernährungszustand und geringere Körpergröße bei der Mehrzahl der SCP-Tiere beider Gruppen war äußerlich als augenfälligstes Merkmal erkennbar. Diese Befunde wurden etwa ab der 12. bis 16. Woche erhoben und bei allen folgenden klinischen Untersuchungen erneut festgestellt.

Nach etwa 6-8 Wochen (Beagle) bzw.12-16 Wochen (Dalmatiner) Versuchsdauer, in denen die SCP -Gruppen nahezu dieselbe Wachstumsintensität wie die korrespondierenden Kontrollgruppen zeigten, fallen deren Lebendmassezunahmen im weiteren Versuchsverlauf so deutlich ab, daß die SCP-Gruppen zu Versuchsende insgesamt eine um 17 % (Beagle-SCP) bzw. 37 % (Dalmatiner-SCP) niedrigere Lebendmassezunahme (LMZ) als die entsprechenden Kontrollgruppen aufweisen. In der Dalmatiner-SCP-Gruppe wird also die Abnahme der Wachstumsintensität erst später sichtbar als in der Beagle-SCP-Gruppe. Mit der Abnahme der Wachstumsintensität in der Anfangsphase geht eine leichte Futterverzehrsdepression einher (nur Beagle von 460 auf 420 g pro Tier und Tag), die jedoch viel zu gering ausgefallen war, um eine derartige Einbuße an Wachstum zu verursachen.

Erstaunlich ist also nicht nur das zeitliche Zusammentreffen der Wachstumsdepression der SCP-Gruppen mit dem Abfall der gemessenen Purin- und Pyrimidinmetaboliten im Plasma, sondern auch die Tatsache, daß dieses Doppelereignis bei den Beagle früher als bei den Dalmatinern eintritt. Damit wäre eine Veränderung des Darmes, funktionell und/oder morphologisch, mit nachfolgender verringerter Resorption der Nährstoffe durchaus denkbar, zumal mit der deutlichen Erhöhung der Darmgewichte in den SCP-Gruppen ein Hinweis auf eine Veränderung in der Darmwand gegeben sein könnte.

Beachtung verdient auch die Tatsache, daß die Beagle-SCP-Gruppe eine weit geringere Wachstumsdepression als die Dalmatiner-SCP-Gruppe aufweist. Offensichtlich kann sich der Beagle besser auf diese Art der Ernährung mit SCP in Hochdosierung einstellen als der Dalmatiner.

6.2 Nukleinsäurestoffwechsel

MAIER (1979) und GÄBLER (1981) zeigten bei ihren Purinbilanzversuchen mit Dalmatinern, daß zwischen Purinaufnahme und Harnsäurekonzentration im Plasma 2-10 Stunden nach der Fütterung eine lineare Beziehung bestand. Eine lineare Beziehung bestand ebenfalls zur renalen Ausscheidung von Urat (0,4 mmol pro mol aufgenommenes Purin) und Allantoin (0,2 mmol pro mol aufgenommenes Purin). Bei steigender Purinbelastung erhöhte sich der molare Urat-Allantoin Quotient im Harn.

MAIER deutete die Befunde als eine Art Limitierung der Urat-Allantoin-Umsetzung durch ungenügende Uricaseaktivität, während GÄBLER später zu dem Schluß kam, daß wahrscheinlich ein Transportdefekt der Leberzellmembran für die begrenzte Urat-Allantoin-Umwandlung bei steigendem Angebot von Urat aus Nahrungspurinen verantwortlich sei.

Die eigenen Untersuchungen befaßten sich im Gegensatz zu den relativ kurz dauernden Versuchen von Gäbler und Maier mit dem Langzeiteinfluß einer nukleinsäurereichen Fütterung auf die Nüchternblutspiegel von Purin- und Pyrimidinmetaboliten bei Dalmatinern und Beagle.

Die Aussage Nüchternblutspiegel bedarf der Einschränkung, da vergleichbare Werte bei langdauernder hoher Purinbelastung nicht bekannt sind und nach maximal 15-16 Stunden Futterentzug ein Absinken der Metabolitkonzentrationen im Plasma sicher noch nicht dem realen Nüchternblutspiegel entsprechen dürfte. Dennoch darf man wohl bei den bestimmten Plasmakonzentrationen von einem erhöhten Nüchternblutspiegel sprechen.

Die Höhe der Uratplasmakonzentration bei der Dalmatiner-Kontrollgruppe (45-60 µmol/l) bestätigt die Ergebnisse von Gäbler. Die gefundenen Blutspiegel bei den Beaglegruppen erscheinen aus dieser Sicht ebenfalls realistisch zu sein (etwa 30-40 % der Dalmatiner-Kontrollgruppe), da hier kein hemmender Effekt der Umsetzung von Urat zu Allantoin bekannt ist.

Überraschend ist die Tatsache, daß bei beiden SCP-Gruppen ein Initialeffekt im ersten Versuchsvierteljahr zu beobachten war, der der schon erwähnten beginnenden Wachstumsdepression und anderen klinischen Veränderungen - wie der Erhöhung der Harnstoffkonzentration bei der Dalmatiner-SCP-Gruppe und der Leukozytose - voranging bzw. kurzfristig mit dem Einsetzen der Wachstumsdepression zusammenfiel.

Dieser Effekt bestand aus zunächst stark überhöhten Plasmaspiegeln von Purin- sowie Pyrimidinmetaboliten und deren Absinken in der 13. (Beagle SCP) und 19. Versuchswoche (Dalmatiner SCP) auf konstante Werte im weiteren Versuchsverlauf.

Die anfänglich erhöhten Plasmakonzentrationen sind ohne weiteres durch die permanent hohe orale Zufuhr von Nukleinsäuren erklärbar.

Da im weiteren Versuchsverlauf diese Plasmawerte unvermittelt erheblich (innerhalb von 6 Wochen) abfallen und der Futterverzehr an Nukleinsäuren pro kg Körpergewicht nicht wesentlich geringer wird, ist eine Anpassung des Organismus unschwer zu erkennen.

Diese Anpassung ist eher durch eine Reaktion des Darmes -morphologisch und/oder funktionell- denkbar, als durch eine Veränderung des Nukleinsäurestoffwechsels, etwa eine allgemeine Enzymstimulation. Darauf weisen auch die erhöhten absoluten und relativen Darmgewichte hin.

Weder pathologisch-anatomische noch pathologisch histologische Untersuchungen geben Hinweise, welche Darmschicht von der Massenvermehrung besonders betroffen ist.

Erwartungsgemäß verhalten sich der Harnsäure- und Allantoinblutspiegel der Beagle-SCP-Gruppe. Der Uratspiegel lag auf Kontrollgruppenniveau. Der Allantoinspiegel überschritt den Vergleichswert deutlich. Bei dieser Hunderasse wird Urat schnell und vollständig in Allantoin überführt.

Die Dalmatiner-SCP-Gruppe bewegte sich mit dem Harnsäureblutspiegel nach den ersten 5 Monaten bei etwa 200% der Kontrollgruppe (90-140 µmol/l), was als Folge der permanenten Nukleinsäurezufuhr (bei wahrscheinlich absolut zu kurzem Futterentzug) durch die limitierte (bis 27 % des Urats) Umsetzung von Urat zu Allantoin erklärt werden kann. Die Allantoinkonzentration zeigt sich bei hoher Purinbelastung wegen der maximal ausgelasteten Umsatzkapazitäten nur wenig vom Uratangebot abhängig.

Das Verhalten des einzigen gemessenen Pyrimidinmetaboliten Uracil zeigt ein ähnliches Verhalten wie die Harnsäure mit einem ebenfalls signifikanten Abfall nach der Versuchsanfangsphase, was auch auf die gleichen Ursachen zurückzuführen sein dürfte.

6.3 Klinik und Pathologie

Bei Fütterungsversuchen mit bakteriellem SCP sind des öfteren Veränderungen des Blutbildes beobachtet worden. Teils wurde von einer Leukozytose (FARSTAD 1980 , FUCHS 1982) oder von Eosinophilie mit 4-6 fach erhöhten Normalwerten (GIESECKE 1979) gesprochen.

Die Ursachen konnten nicht näher beschrieben werden, jedoch wird nicht ausgeschlossen, daß durch Veränderungen in der Darmwand, insbesondere am resorbierenden Epithel, Lücken geschaffen werden oder primär schon vorhanden sind, durch die größere Nahrungspartikel oder Moleküle, (ja sogar Bakterienteile) die Darmschranke passieren und damit in die Blutbahn geraten können. Dieser Hergang ist bei Darminfektionen mit Verlust von Mucosaepithel hinlänglich bekannt.

Besitzen diese Teilchen für den Körper Antigencharakter, so reagiert das lymphoretikuläre und leukopoetische System des Organismus in der bekannten Form der Aktivierung der Abwehrmechanismen, hier sichtbar als deutliche Leukozytose in beiden SCP-Gruppen. Ob in der Folge dieser Aktivierung eine Veränderung von Organen im Sinne einer Vergrößerung bzw. Massenzunahme möglich wäre, ist nicht auszuschließen.

Dabei kann nicht entschieden werden, inwieweit resorbierte SCP-Spaltprodukte, durch SCP veränderte Futteranteile, oder durch Darmbakterien veränderte SCP-Teilchen bzw. Inhaltsstoffe die Ursache dieser Reaktionen sind oder ob sie nur hilfsweise dazu beitragen.

Außer der deutlichen Leukozytose beider SCP-Gruppen war im Bereich der Labordiagnostik noch die Erhöhung der Plasmaharnstoffwerte auffällig. Allerdings trat diese Erscheinung nur in der Dalmatiner-SCP-Gruppe auf. Interessant ist dabei wiederum das zeitliche Zusammentreffen einerseits mit dem Absinken der Nukleinsäuremetaboliten im Plasma und der sich plötzlich verringernden Wachstumsrate im ersten Versuchsvierteljahr. Die nach der 13. Versuchswoche bis Versuchsende gefundenen Harnstoffwerte lagen zwischen 60-70 mg/100 ml, also deutlich über der oberen Grenze des Normalbereichs (20-50 mg/100ml).

Die Einschleusung von Stickstoff aus dem Uracilstoffwechsel über ß-Alanin in den Harnstoffzyklus ist bekannt. Beim Vergleich des Uracil-und Harnstoffkonzentrationsverlaufs in der 26. Versuchswoche fällt durch die unbeabsichtigte Fütterung (kein Futterentzug) die gleichsinnige Erhöhung beider Substanzen im Plasma auf und zwar jeweils bei den gleichen Tieren in beiden SCP-Gruppen. Somit scheint die sichtbare Plasmaharnstofferhöhung unter unseren Versuchsbedingungen eng mit der Uracilkonzentration zu korrelieren, wobei allerdings angemerkt werden muß, daß in den Mengenverhältnissen Unterschiede bis zu einer Zehnerpotenz auftreten.

Nach GÄBLER (1981) ist eine bakterielle Pyrimidin- bzw. Purinolyse im hinteren Gastrointestinaltrakt (Dickdarm) mit nachfolgender CO_2 und NH_3 Resorption und damit eine Erhöhung von Harnstoff im Plasmapool möglich. Dies wäre dann denkbar, wenn Nukleinsäuren und Proteine und deren intestinale Spaltprodukte in geringerem Maße im Dünndarm resorbiert oder von der Dünndarmzelle nach Resorption vermehrt ausgeschieden würden.

Ein zentrales Augenmerk verdienen die Gewichtszunahmen der Leber, Nieren, Milz und des Dünndarms der SCP-Gruppen gegenüber den Kontrollgruppen.

Diese Zunahme ist so deutlich, daß sie nicht nur die relativen Organgewichte betrifft, sondern sogar noch als absolute Massenzunahme bei um 10% (Beagle-SCP-Gruppe) bzw. 15% (Dalmatiner-SCP-Gruppe) verminderter Körpermasse zu erkennen ist.

Die auffälligsten Differenzen zeigten sich beim Dünndarm in beiden SCP-Gruppen. Histologisch waren weder Unterschiede zu Normalbefunden noch solche zwischen den Behandlungsgruppen sichtbar. Sowohl die Natur dieser Massenzunahmen als auch deren Ursachen waren somit nicht abzuklären.

Ähnliche Befunde an Leber und Dünndarm von Hühnerküken nach nur kurzer Probionfütterung wurden schon von FUCHS (1982) und GROPP et al. (1980) beobachtet. Dort wurden jedoch außerdem histopathologische Veränderungen (gemischtzellige und lymphohistiozytäre Infiltrate) gefunden. Außerdem litten die Tiere an einer andauernden Diarrhoe.

7 ZUSAMMENFASSUNG

In einem Versuch an insgesamt 20 Beagle- und 16 Dalmatinerhündinnen wurde die Verträglichkeit von Einzellerbiomasse in Hochdosierung geprüft. Die Versuchsrationen waren reinproteinäquivalent und isokalorisch gerechnet. Die Kontrolldiät enthielt Casein (25 %) als Hauptproteinquelle, die Prüfration 39 % Single Cell Protein (Probion der Firmengruppe Hoechst/Uhde; Produktionskeim: Methylomonas clara; Substrat: Methanol).

Die Versuchstiere wurden im Alter von 17 bis 20 Wochen und nach einer Eingewöhnunsperiode von 10 Wochen mit einem caseinhaltigen Welpenfutter in jeweils zwei gewichtsgleiche Gruppen/Rasse eingeteilt. Der Versuch wurde nach 356 Tagen beendet. Futter wurde nach einem paired feeding System angeboten, Wasser konnte ad libitum aufgenommen werden.

Als Versuchskriterien dienten Gewichtsentwicklung, Futterverzehr und Futterverwertung, Purin- und Pyrimidinspiegel sowie die Glukosekonzentration im Plasma.

Daneben wurden von anderen Untersuchern in 3- monatigem Abstand klinisch-funktionelle, hämatologische und biochemische Untersuchungen durchgeführt. Alle Tiere wurden nach Versuchsende der Sektion mit anschließender histo-pathologischer Untersuchung von Organen und Geweben zugeführt.

Bei gleichem Futterverzehr zeichnete sich innerhalb der Beagle-Gruppen bereits nach der 6. Versuchswoche, innerhalb der Dalmatiner-Gruppen nach der 13. Versuchswoche eine deutlich erkennbare Wachstumsdepression der SCP-Gruppen ab. Obwohl der errechnete Nährstoffgehalt die Bedarfswerte bei weitem überschritt, blieben die Gewichtsunterschiede bis Versuchsende erhalten (durchschnittliche Endgewichte: Beagle-Kontroll-Gruppe 16,3 kg; Beagle-SCP-Gruppe 14,7 kg; Dalmatiner-Kontroll-Gruppe 20,3 kg; Dalmatiner-SCP-Gruppe 17,2 kg).

Nach 7 Versuchswochen lagen die Plasmawerte der Purinmetabolite Harnsäure und Allantoin sowie des Pyrimidinmetaboliten Uracil für die Beagle-SCP-Gruppe (Dalmatiner-SCP-Gruppe) beim 3, 4 bzw. 2-fachen (3, 3 bzw. 5-fachen) des korrespondierenden Kontroll-Gruppenwertes. Nach 19 Versuchswochen hatten sich diese Unterschiede innerhalb der Beagle-Gruppe für Plasma-Harnsäure und Plasma-Uracil weitestgehend ausgeglichen. Bei den Dalmatinern bestanden die Unterschiede, wenn auch auf deutlich vermindertem Niveau, weiter.

Der Glukose-Blutspiegel war durch die unterschiedliche Fütterung nicht beeinflußt.

Die rassebedingten Unterschiede im Purinstoffwechsel (limitierte Umsetzung von Urat zu Allantoin) zwischen Dalmatinern und Beagle können auch aus den Purinplasmawerten abgelesen werden.

Die Befunde lassen auf eine verminderte intestinale Resorption oder erhöhte intestinale Ausscheidung von Purin und Pyrimidinbasen nach einer gewissen Adaptationszeit schließen. Diese Hypothese wird unter Heranziehung klinischer und pathologischer Gesichtspunkte diskutiert.

7 SUMMARY

The Compatibility of Probion in Dalmatian and Beagle Dogs

On a total of 20 beagle and 16 dalmatian female dogs the compatibility of SCP in a high dietary dosage was studied. The experimental diets were aminoacid -equivalent and isocaloric on a calculatoric base. The control diet contained casein (25 %) as main protein source, the test diet 39 % SCP (Trade mark: Probion; producer: Hoechst/Uhde; production germ: Methylomonas clara; substrate: methanol).

The animals were divided into two approximately body weight equivalent groups per race at an age of 17 - 20 weeks after a preperiod of ten weeks with a casein based puppy-starter.

Feed was offered according to a paired feeding system, water intake was ad libitum.

On the same experimental animals, clinical, hematological and biochemical studies were performed by other scientists in 3-month intervalls. At the end of the experiment all animals were necropsied; organs and tissues were histologically examined. In spite of equal feed intake a significant growth depression could be shown in the SCP-groups for beagle dogs already after week 6 of experiment, for the dalmatian dogs after week 13.

Whereas the calculated dietary nutrient content exceeded the nutrient requirement remarkably, the growth differences were not compensated till the end of experiment.

After 7 weeks the plasma levels of the purin metabolites uric-acid and allantoin and of the pyrimidine-metabolite uracil exceeded in the SCP-groups the corresponding control levels by the factors 3, 4 and 3 (beagle dogs) and 3, 3 and 5 (dalmatian dogs), respectively.

These inital difference decreased distinctly for plasma uric-acid and plasma uracil in beagles till week 19.

For dalmatian dogs, the differences could be shown till the end of experiment at a reduced level.

Plasma glucose was not influenced by SCP-feeding.

Differences in purine metabolism due to dog race (limited conversion of urate to allantoin) between beagle and dalmatian dogs could be demonstrated even by plasma-purines.

It is concluded, that after a certain adaptation period the intestinal absorption of purines is decreased or the intestinal excretion is increased. This hypothesis is discussed in the light of clinical and pathological findings.

8 LITERATURVERZEICHNIS

DÜRR, U. M. und W. KRAFT (1982)

Kompendium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze und Pferd

Verlag M. und H. Schaper, Hannover

ENGEL, C. (1972)

Safety evulation of yeast grown on hydrocarbons, S. 53-81

In: Proteins from Hydrocarbons ed. by Gounelle de Pontanel Symposium Aix en Provence 1972

Academic Press, London und New York

ERHARDT, W., NEUMANN, U., PFEIFFER, U., BIRK, M. und G. BLÜMEL

Die Kombination von Etomidate und Fentanyl als Kurz- und Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin.

Anaesthesist 27, 228-233

FARSTAD, L., FLATLANDSMO,K., ALMLID,T. und N. KOPPANG, (1980)

Health and Performance in Growing Pigs fed Two Sources of SCP in Comparison with Soybean

Acta. Agr. Scan. 30, 3-7

FARSTAD, L. (1980)

Biological effects of feeding single cell protein produced by Pseudomonas methylotropha from methanol to chickens

Persönliche Mitteilung (Manuskript)

FAUST, U., PRÄVE, P. u. M. SCHLINGMANN (1980)

Qualitätsaspekte bei der Bioproteinherstellung, S. 107-116

2. Symposium, Mikrobielle Proteingewinnung und Biotechnologie Braunschweig-Stöckheim; Hrsg.: P. Präve, K. Schügerl und H. Zucker,

Verlag Chemie, Deerfield Beach, Florida, Basel 1982

FUCHS, R. (1982)

Zur Charakterisierung Nährstoff-unabhängiger Nebenwirkungen von Single Cell Protein (Probion) bei Geflügel

Diss. med. vet. Universität München

GÄBLER, S. (1981)

Untersuchungen über den Purinstoffwechsel des Dalmatiner-Hundes bei erhöhter Aufnahme von Nucleinsäuren

Med. Vet. Diss. Univ. München

GIESECKE, D., GÄBLER, S. und J. MAIER (1980)

Stoffwechselphysiologische Untersuchungen an Nucleinsäurekomponenten im SCP (Methylomonas clara), S. 189-198

2. Symposium Mikrobielle Proteingewinnung und Biotechnologie Braunschweig-Stöckheim; Hrsg.: P.Präve,U.Schügerl und H.Zucker

Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach Florida, Basel 1982

GIESECKE, D. (1981)

Forschungsbericht der Arbeitsgruppe Giesecke an das BMFT

Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der LMU München

GRIEBSCH, A. und W. KAISER (1976)

Einfluß exogener Purine auf den Harnsäurestoffwechsel S. 123-141

In: Handbuch der Inneren Medizin "Gicht"
Hrsg.: N. Zöllner und W. Gräbner

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

DE GROOT, A.P., TIL, H.P. und V.J. FERON (1970)

Study in Rats with yeast grown on Gas Oil

Food, Cosm., Tox. 8, 267

DE GROOT, A.P., VAN DER MEULEN, H.C.D., TIL, H.P. und V.J. FERON (1975)

Safety evaluation of yeast grown on hydrocarbons

Food, Cosm., Tox. 1975 13 619

GROPP, J., KÖNIG K. und E. STADLER (1980)

Nebenwirkungen bei der Prüfung SCP-haltiger Diäten an Geflügel

2. Symposium, Mikrobielle Proteingewinnung und Biotechnologie Braunschweig-Stöckheim; Hrsg.: P. Präve, K. Schügerl und H. Zucker,

Verlag Chemie, Deerfield Beach, Florida, Basel 1982

HANSSEN, J.T. und L. FARSTAD (1980)

Effects of Feeding large amounts of Pruteen and Toprina on some Biological parameters in growing finishing Pigs

Acta. Agr. Scan. 30, 74-80

HOFFMANN, R. und J. GROPP (1983)

Dietary induction of biliary tumors in rainbow trout

First International Conference of European Association of Fish Pathologists, Plymouth England

In press

HOOGERHEIDE, J.C., YAMADA, K., LITTLEHAILES, J.D. und K. OHNO (1979)

Guidelines for the Testing of Single Cell Protein Destined as a Protein Source for Animal Feed - II

Pure and Applied Chemistry, 51, 2537-2560

JARDE, T. (1980)

Untersuchungen über die Proteinqualität verschiedener Produkte und Präparationen einer Bakterienbiomasse (Methylomonas clara) aus kontinuierlicher Fermentation

Diss. med. vet. Universität München

KÜCHLE, H.M. (1981)

Futterwert und Verträglichkeit von Probion FM 430 bei Regenbogenforellen (Salmo gairdneri Richardson)

Diss. med. vet. Universität München

KAEMMERER, K. (1974)

Bedeutung und Verträglichkeit von Alkanhefen als Nahrungseiweiß. Sammelreferat I. und II. Teil

Züchtungskunde 46, 56-72, 132-156

KOCH, V. und O. WEINREICH (1983)

Futtermittelrechtliche Vorschriften

Verlag Alfred Strothe, Hannover

MAIER, J. (1979)

Untersuchungen zur Eignung des Dalmatiner-Hundes als Modell für alimentäre Hyperurikämie

Diss. med. vet. Universität München

NEWBERNE, P.H. und V.R. YOUNG (1975)

An acute toxity study with three yeast protein sources in beagle dogs

Folia vet. lat.1975, 5 ,515-526

OSLAGE, H.I. u. E. SCHULZ (1981)

Bewertung von Einzellerprotein (SCP) für die Ernährung von Nutztieren

Wissenschaft und Umwelt, 3, 201-208

RAMBECK, W. und H. BECK (1978)

Charakterisierung und Verträglichkeit der Lipidfraktion

Fette, Seifen, Anstrichmittel, 80, (Sonderheft), 604 -606

SAMBETH, W. u. U. FAUST (1978)

Neue Futtermittel - Erzeugung von Single Cell Produkten

Fette, Seifen, Anstrichmittel, 80, (Sonderheft), 592-595

SCHLINGMANN, M., FAUST, U. u. P. PRÄVE (1980)

Aufarbeitung und Isolierung funktioneller Bioproteine
S. 117-124

2. Symposium, Mikrobielle Proteingewinnung und Biotechnologie Braunschweig-Stöckheim; Hrsg.: P. Präve, K. Schügerl und H. Zucker,

Verlag Chemie, Deerfield Beach, Florida, Basel 1982

STRINGER, D.A. (1982)

Industrial development and evaluation of new protein sources: Micro-organisms

Proc. Nutr. Soc. 4, 289,

TIEMEYER, W. u. W. RAMBECK (1980)

Analytische Charakterisierung von nicht-proteinartigen Begleitstoffen in einem SCP (Methylomonas clara), S. 183-188

2. Symposium, Mikrobielle Proteingewinnung und Biotechnologie Braunschweig-Stöckheim; Hrsg.: P. Präve, K. Schügerl und H. Zucker,

Verlag Chemie, Deerfield Beach, Florida, Basel 1982

TIEMEYER, W., GÄBLER, S. und D. GIESECKE (1981)

HPLC-Analytik von Nucleinsäuren in Nahrungsmitteln sowie von Nucleinsäuremetaboliten in Stoffwechseluntersuchungen.

Landw. Forsch., (Sonderheft), 38, 441-448

TIEMEYER, W., und D. GIESECKE (1982)

Quantitative Determination of Allantoin in Biological Fluids by Reversed Phase High Pressure Liquid Chromatography

Analytical Biochemistry 123, 11-13

WEBER, E. (1980)

Grundriß der biologischen Statistik

8. Auflage, G. Fischer Verlag, Stuttgart, New York

FAO - WHO Protein Calorie Advisory Group (PAG) (1970-1976)

PAG-Guideline No.6 (1976)
Preclinical Testing of Novel Sources of Protein

PAG-Guideline No.15 (1974)
Nutritional and Safety Aspects of Novel Sources of Protein for Animal Feeding

PAG-Bulletin 6 (1976)

Documents on Single Cell Protein
PAG 10017 New York, 866 United Nations Plaza

Herrn Prof. Dr. J. Gropp möchte ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank für die Überlassung des Themas und seine hilfsbereite Anleitung bei der Durchführung der Untersuchungen aussprechen.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. D. Giesecke für die gewährten Arbeitsmöglichkeien und Herrn Dr. W. Tiemeyer für seine Hilfe bei der Nukleinsäureanalytik.

Mein Dank gilt insbesondere auch dem Stammpersonal des Oberwiesenfeldes für die stets kollegiale Hilfe bei der Versuchsdurchführung und Teilen der Analytik.

L E B E N S L A U F

Name	Peter Gallenmüller	
Geb. datum	13.04.1952	
Geb. ort	Augsburg	
Vater	Rudolf Gallenmüller	
Mutter	Erna Gallenmüller geb. Lohner	
Schule	1958 - 1965	Grundschule in Haunstetten bzw. Oberhausen/ Augsburg
	1965 - 1969	Realschule in Königsbrunn und Weilheim
	1969 - 1973	Gymnasium in Weilheim
Schulabschluß	08.06. 1973	Zeugnis der Reife in Weilheim
Bundeswehr	1973 - 1975	in Murnau
Studium	1976	Chemie an der LMU München
	1977 - 1982	Tiermedizin an der Tierärztlichen Fakultät der LMU München
Approbation	18.01.1982	

Von Januar bis April 1982 als teilzeitbeschäftigte, ab Mai 1982 als vollbeschäftigte wissenschaftliche Hilfskraft tätig am Institut für Tierphysiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.